

# ロット P11300 に関する USP 性能確認試験の推奨事項と トラブルシューティング

## 白書

### 著者

Kenneth Boda  
Dissolution Sales Specialist  
Agilent Technologies, Inc.

### はじめに

米国薬局方 (USP) 性能確認試験 (PVT) の許容基準は、2010 年 3 月 1 日に公開された新たなプレドニゾン錠ロット P11300 により、大きく変更されました。このロットは、ロット P0E203 (1) の後継にあたり、過去のロットとは許容基準が異なるほか、推奨されるテスト条件も若干修正されています。

新たなプレドニゾン PVT 錠ロットは、以下の基準において、過去のロットとは多くの点で大きく異なります。

- 特定範囲内で幾何平均の基準を満たす単一錠剤のアプローチの変更
- %CV 要素の追加
- 1 段階および 2 段階試験のオプション
- n=12 から n=16 錠のセットにもとづく試験

USP は、新たな共同研究をもとに、錠剤ロットを見直しました。この見直しの意図は、1 錠ごとに許容基準を確認するこれまでの手法から、溶出試験器をより全体的に検証する手法へと移行することにあります (2)。

この新たな許容基準と試験手法は、製薬業界で大きな疑念を生んでいました。また、不合格率、特にパドル法の %CV 基準に関する不合格率が過去のロットよりも大幅に高いと見られています。錠剤が過去のものと同じロットであることから、そうした点で混乱がさらに大きくなっていました。

新たな仕様は、過去の範囲ではカバーできなかった溶出試験器の変動を検知し、是正するためのものです。変動は、溶出試験器、試験器のアクセサリ、試験実施者、ラボ環境などの多くの要因により生じます。1 度の不合格分析において、そうした要因のどれが関与していたのかを判定するのは困難です。不合格の後には、そうした可変要素が溶出試験に与える影響を検証する必要があります。

### PVT 計算方法の概要

#### 全体幾何平均アプローチと各ポジション (錠剤ごと) アプローチの比較

任意の範囲内の合格/不合格判定において、錠剤ごとに結果を出す方法に代わり、試験全体の幾何平均が用いられるようになりました。幾何平均が範囲内に収まっている限りにおいては、1 つまたは複数の錠剤値が規定範囲を外れても、不合格とは見なされなくなりました。



## %CVの追加

%CV 基準は、新仕様でもっとも満たすのが難しいものとされています。このアプローチは、溶出試験そのものの変動を調べて試験器の潜在的な問題を特定するためのもので、再現性の高い試験条件を可能にします。

## 1 段階および 2 段階試験オプション

各ラボで 1 段階または 2 段階のいずれかの試験計画を選択できるようになりました。2 段階オプションでは、1 台の試験器について 6~8 ポジションの個別試験からなる試験を 1 回実施します。この結果が、単一データセット用のものより厳しい基準を満たせば、試験器は適格と見なされ、第 2 の試験は必要ありません。第 1 の試験が基準に達しなければ、第 2 段階を実施し、両試験のデータを合わせた幾何平均と %CV を、第 2 段階の範囲に照らして評価します。第 1 段階の終了時に溶出試験器に問題が見られた場合は、第 2 の試験は不要です。試験器に必要な変更を施してから、第 1 段階から試験をやり直します (3)。また、第 1 段階で必要な基準を満たせなかった場合でも、不合格とは見なされません。不合格となるのは、両段階の試験が実施され、いずれも基準を満たせなかった場合のみです。

1 段階試験では、12~16 ポジションの個別試験か、通常は 2 回の溶出試験を実施し、2 段階試験の第 2 段階と同様にデータセット全体を評価します。各ラボで、PVT 実施前に、1 段階または 2 段階試験のいずれを選択するかを決める必要があります (3)。この選択は、ラボの SOP で定義する必要があります。

計算方法については、USP PVT ロット P11300 証明書 (4) およびオンライン計算ツール (5) で詳細に説明されています。オンライン計算ツールはバリデーションされており、ラボ内での計算の照合用として使う必要がある点に注意してください。

## 機械的校正に関する展望

新仕様では溶出試験の変動に重点が置かれていることから、試験を始める前に、溶出試験器、アクセサリ、手順、ラボ環境に細心の注意を払う必要があります。USP <711> に記載された仕様に従わなければなりません。また、センタリングやバスケットの揺らぎといった点では、USP ツールキット 2.0 の厳密なガイドランスか、FDA または ASTM などの機械的校正文書に従い、変動の原因を慎重に減らす必要があります。

## 溶出試験器の機械的仕様

溶出試験器は、USP<711> 機械的基準に準拠しなければなりません。PVT 試験に関して、過去の基準にはない注目分野は、振動、センタリング、ベッセルの垂直性です。

### 振動

振動は溶出においてあまり理解されていない要素ですが、溶出試験器に大きな影響を与え、一般的には結果の変動が大きく、その頻度も多くなります。振動をできる限り制御する必要があります。振動は、溶出試験器からもラボの環境からも生じる可能性があります。

溶出試験器に起因する振動は、ベルトの摩耗/緩み、スピンドルの条件の悪化など、複数の要因から生じます。ベルトが摩耗した場合、または試験器のヘッドに過剰にゴミが蓄積している場合には、ベルトを交換する必要があります。

ベルトの張力の調節により振動を減らすこともできます。チャックヘッドスピンドルも、内部のボールベアリングが錆びていたり大きく摩耗したりしている場合には、振動の原因となることがあります。それらに起因する振動は、振動計で測定できます。または、稼働中の試験器ヘッドの下側を優しく指で触れて感知することもできます。

ヒーター/サーキュレーターは、溶出試験器から離しておくべき (直接触れない) のものですが、これらも振動の原因になることがあります。一般に、ヒーター/サーキュレーターが振動の原因になるのは、直接触れている場合か、修理の必要がある場合のみです。装置を軽く触って振動を確かめるだけで、問題があるかどうかを判断できます。サーキュレーターを適切に修理するほか、水槽の水位を適切に保つことも推奨します。これにより、サーキュレーターからの水流がね返らず、穏やかに水槽に流れます。流入点でバッフルを用いて水流の力を分散させ、ベッセル周りの水流を乱さないようにすることも可能です。

溶出環境も溶出試験器の振動の原因になります。耐重量 200 ポンド (約 90 キロ) 以上の安定したベンチトップに試験器を置く必要があります。攪拌機、超音波分解器、遠心分離機、真空ポンプ、タップ密度試験装置など、振動を伴う装置と同じ場所に置いてはいけません。また、大規模ラボ環境では、多くの人の行き来や階段を隔てる壁、扉の開け閉めなども振動の原因になります。近隣の建設現場、自動車、列車などのラボ外の要素も振動の原因となることがあります。環境に起因する振動は、試験器の脚の下に防振パッドを敷けば軽減できます。

## センタリング

溶出試験環境の流体力学的再現性を得るためには、適切なセンタリングが不可欠です。USP <711> では、センタリングは <2 mm と規定されています。FDA、ASTM、および USP ツールキット 2.0 では、より厳しい <1 mm という仕様が規定され、現行の規定の厳しさにより適したセンタリング仕様になっています。センタリングリングはベンダーによって異なるため、最適なセンタリングを確保するためには、溶出試験器のメーカーのセンタリングリングを使用することが推奨されます。また、センタリングリングまたはカラー装置をかたく締め、内表面からベッセルをセンタリングするためのフィンガーがある場合には、すべてが定位置にあることを確認する必要があります。センタリングリングのフィンガーがなくなっていたり、不完全なカラーを使用したりすると、ベッセルのセンタリングに大きな支障が出るおそれがあります。

## ベッセルの垂直性

ベッセルの垂直性は、USP <711> では試験が求められていませんが、USP ツールキット 2.0 および機械的適格性確認手順では推奨されています。ベッセルの垂直性は、センタリングと同様、ベッセル間の流体力学的再現性を得るために欠かせません。ベッセルの垂直性を確保するためには、適切なベッセルを使用し、そのベッセルをベッセルプレートにしっかりと取り付けることが重要です。

ベッセルの品質はベンダーにより異なるため (6)、信頼性の高いベッセルベンダー、できれば試験器メーカーのものを使用することが重要です。PVT または他の溶出試験では、ガラスまたはプラスチック製ベッセルの使用が認められていますが、アジレントの実施した試験によれば、両者の結果にほとんど違いはありません。プラスチックベッセルはモールド成形され、1つ1つがまったく同じなので、特に品質の悪いベッセルではベッセル間の変動が大きくなる従来の手吹きガラスベッセルに比べて、ベッセルの寸法や品質がより保証されるとする意見もあります。

適切なトレーサビリティ、データレンディング、不合格調査を可能にするために、ベッセルをテスト間で同じ位置および向きに保つ必要があります。また、テスト間でセンタリングを同一に保つために、各ベッセルの向きを一定に保つことも推奨されます。ベッセル上部とベッセルプレートに印をつけ、分析のたびに一定の形で位置を合わせられるようにすれば、向きを一定に保つことができます。

ベッセルをベッセルプレートにしっかりと取り付ける必要もあります。半浮遊ベッセルを扱うことのある 500 mL 試験では、ベッセルの垂直性に影響が出るだけでなく、振動も生じる可能性があるため、この手順は特に重要です。EaseAlign リングシステムの場合、0 リングを締め、ぶれないようにペグにしっかりと取り付けます。クリップアタッチメントシステムの場合はベッセル上にしっかりと固定し、カラーシステムの場合はぴったり締めます。磁石アタッチメントを備えた Agilent TruCenter ベッセルを使えば、垂直性を厳密に制御し、浮遊によるベッセルの動きを防ぐことができます。TruCenter ベッセルアタッチメントを用いた PVT 分析では、EaseAlign リングアタッチメントシステムと比べて %CV が向上することが示されており、PVT 結果も向上する可能性があります。

## 溶出試験の構成要素

溶出試験の構成要素は、再現性と安定した溶出環境を確保するうえで、どれも等しく重要な役割を果たします。これらの構成要素としては、ベッセル、パドル、バスケット、バスケットシャフトがあります。

## ベッセル

USP <711> では、ベッセルの許容範囲はきわめて広がっています。また、使用するベンダーによって、範囲内の目標や USP 範囲内の許容変動値が異なることがあります。プラスチックベッセルにも成形ガラスベッセルにもいくつかの選択肢があります。これらのベッセルは、1つ1つがまったく同じで、一貫性が得られるため、理想的なベッセルとされています。

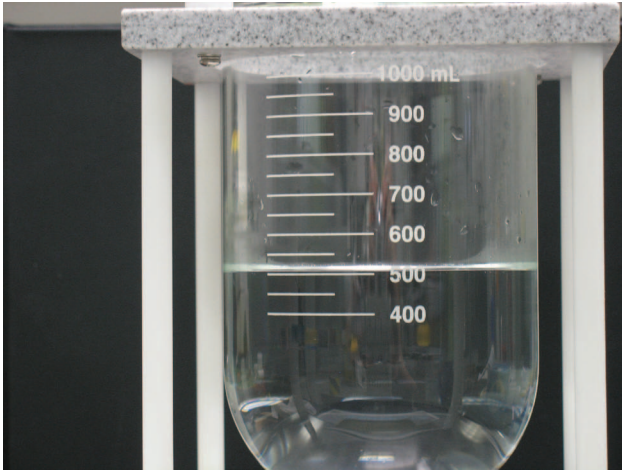
ベッセルでしばしばみられる差異を測定するために、アジレントでは Agilent 7010 溶出試験器と以下の各タイプおよびメーカーのベッセルを用いて、サンプル試験を実施しました。

- Varian/VanKel EaseAlign ガラスベッセル
- ジェネリックガラスベッセル
- Agilent プラスチックベッセル
- Agilent TruCenter ガラスベッセル
- Agilent TruAlign ガラスベッセル \*

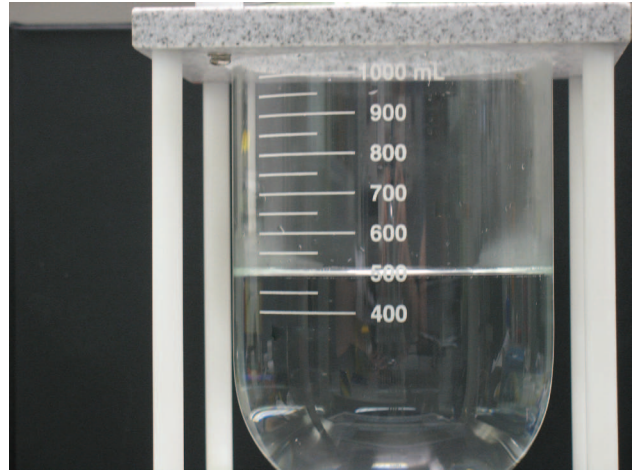
ベッセルのタイプ	合格率	%CV	平均
EaseAlign	92%	5.2%	32
TruCenter	100%	4.3%	33
Mixed Set	57%	4.8%	34
ジェネリック	33%	6.3%	33
TruAlign*	100%	4.4%	33

表 1.0 アジレント PVT データ採取研究。アジレント製ベッセルを使用した場合、ジェネリックベッセルおよび各種ベッセルに比べて、合格率が高くなり、%CV が低くなりました。全体平均は、各タイプのベッセルで比較的变化がありませんでした。

\*Agilent TruAlign ガラスベッセルの試験には、Agilent 708-DS 溶出試験器を使用しました。



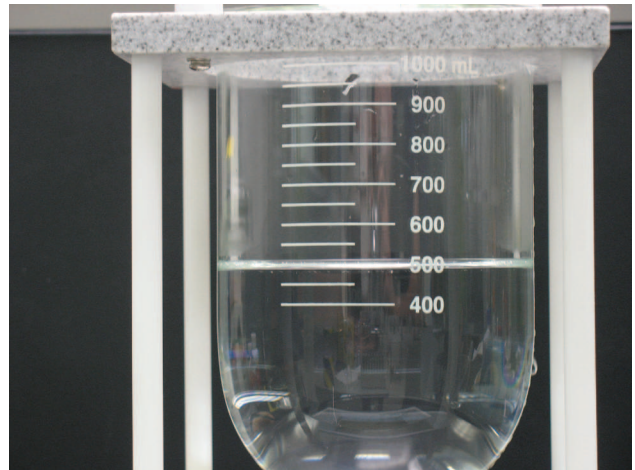
ジェネリックベッセル 1



ジェネリックベッセル 2



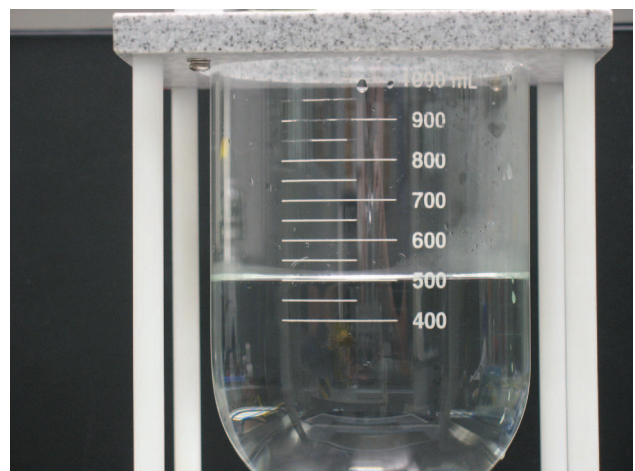
ジェネリックベッセル 3



ジェネリックベッセル 4



ジェネリックベッセル 5



ジェネリックベッセル 6

**ベッセル寸法の変動。**同一メーカーの一連のジェネリックベッセルでは、それぞれに 498 g の水を正確に入れたところ、ベッセルの測定目盛りで測った容積に違いが見られました。

使用するベッセルのタイプにかかわらず、平均は各データセット間でほぼ同じで、PVT 範囲の下限値に近くなる傾向がありました。しかし、%CV は顕著に異なり、3 つの群に分けられました。最良の結果が得られたのは、TruCenter ベッセルと TruAlign ベッセルでした。次点は EaseAlign ガラスおよびプラスチックベッセル、最低の結果 (唯一の不合格) になったのはジェネリックベッセルでした。

これらの結果から、いくつかの結論が導き出せます。第1の結論は、アジレントの成形ベッセルと手吹きベッセルの間では%CVの違いは見られず、わずかなベッセルの差異により%CVが高くなることはないというものです。

第2の結論は、適切なベッセルアタッチメントが%CVに影響を与えるということです。TruCenter キットを用いたアタッチメントは、EaseAlign システムよりもベッセルの垂直性を維持できる可能性があります。したがって、浮遊に起因するベッセルの振動や揺れを低減することができます。

最後の結論は、ジェネリックベッセルは溶出試験の%CVに影響を与えるほど変動が大きく、不合格率も高くなる傾向があるというものです。アジレントのケミストが集めたデータは、ジェネリックベッセルで不合格率が高くなったことから、それを裏づけているといえます。興味深いことに、もっとも不合格率が高いのは、ジェネリックベッセルとベンダーベッセルを組み合わせたシステムです。このことは、ベンダーベッセルとジェネリックベッセルの間で、各種ベッセル測定ターゲットが異なる可能性があることを示唆しています。

## パドル

パドルについては、揺れ、垂直性、物理的寸法に関する USP <711> の仕様を準拠する必要があります。また、良好な状態を保つ必要もあります。ステンレス製パドルの仕上げ状態がフラットで灰色に見える場合、パドルに腐食があり、薬剤の吸着につながる可能性が高くなります。PTFE コーティングパドルを使う場合、傷、PTFE の微細な突起などがないようにする必要があります。これらは表面積を増やし、溶出ベッセルの流体力学的変動を大きくし、平均と%CVを悪化させる可能性があります。PTFE パドルの劣化は、気泡の付着などの問題につながることがあります。

PVT より信頼性の高い結果を得るには、パドルの高さを  $25 \pm 1$  mm で適切に設定し、厳密に維持する必要があります。パドルの高さの設定は、PVT に特に影響を与えるパラメータです。

## バスケット

適切かつ再現性の高い溶出試験を実施するには、バスケットの状態が重要な要素です。バスケットは輝きのある腐食のない状態にする必要があります。歪み、底部の緊張、過度の揺らぎがないかどうかを確認する必要もあります。球形ボールを用いて高さを設定すると、バスケット底部に刻み目が生じがちです。バスケットの底部と側面の継ぎ目では残留物が生じがちなので、残留物の有無を確認し、もしあれば完全に除去します。

バスケットを使用する場合は、温かい脱イオン水で優しく洗ったのち、メタノールまたはエタノールの入ったビーカー内で超音波処理してから空気乾燥させます。これにより、バスケットから残留物を除去し、乾燥した状態にすることができます。プレドニゾンが環境中の水分の影響を受けやすいことから、PVT では乾燥した状態にすることが求められています。PVT は従来の 40 メッシュ設計バスケットのみに適用され、36 メッシュバスケットには適用されない点に注意してください。これらのバスケットは現在、USP に含まれる日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 仕様にも含まれています。

## バスケットシャフト

バスケットシャフトには、前述のパドルと同じ基準が適用されます。

## 分析テクニック

使用する分析テクニックおよび手順は、溶出試験に大きな影響を与えます。ある意味では、溶出試験はテクニック依存型の試験といえ、溶出プロセスのさまざまなステップがエラーの要因となります。メディアの脱気から、溶出プロセスを締めくくるサンプルろ過まで、さまざまな要因が影響を与えます。

## メディアの前処理

メディアは USP 仕様に従って前処理および脱気するのが理想的です。USP に従えば、メディアは  $45^{\circ}\text{C}$  に加熱し (ただし、各種 USP 文献では  $41^{\circ}\text{C}$  および  $41\sim 45^{\circ}\text{C}$  という記述も見られる)、 $0.45\ \mu\text{m}$  PVDF フィルターにより真空脱気したのち、さらに 5 分間真空下に置きます。この手順は基本的には、真空下で低温でメディアを沸騰させるためのもので、メディア中の溶存ガスを効率的に除去できます。

別の脱気手順を用いる場合は、溶存酸素計を用いて酸素が  $<6\ \text{ppm}$  であることを実証し (7)、同様の脱気レベルが得られることを確認する必要があります。もっとも広く使用されている脱気手順の1つが、ヘリウムパージです。より不活性なヘリウムに置換することで、メディア中の気体を効果的に除去できます。この手法は一般に、一定の流速およびエアストーンなどの規定の拡散システムを用いて十分な時間にわたってヘリウムパージされる場合に限り、PVT での使用が認められています。アジレントの研究では、インレットに取り付けたエアストーンを用いて、流速  $4\sim 6\ \text{L}/\text{min}$  で 15 分以上散布し、再現性とメディア全体の脱気を確保すれば、効果があることがわかりました。この場合、USP メソッドにもとづくバリデーションが必要です。

超音波処理や窒素パージなどの他の手法は、溶出試験での使用は効果的ではありません。超音波処理および真空下での超音波処理は、水系メディアでは機能しません。窒素パージでは、最大成分により空気を置き換えることになり、未処理メディアに比べて溶存ガスが増加することがあります。また、これらの手法の導入後には、気泡が生じるのが一般的です。

## メディアの注入

メディアの注入は、2つの点で溶出試験のエラーや変動の要因となります。第1の要因は注入するメディア体積の精度、2つ目の要因は注入中のメディアの再曝気です。

メディア体積の精度は、メディア測定手法に左右されます。もっとも一般的なメディアの測定および送液手法は、クラス A 500 mL または 1L メスシリンダーの使用です。これにより、測定体積から  $\pm 1\%$  の精度の体積が得られます。これを計算すると、人的エラーを考慮に入れない場合、500 mL シリンダー使用時は変動の少なくとも  $1\%$ 、1L シリンダー使用時は変動の  $2\%$  がここから生じることになります。

ロット P11300 の USP 証明書に従って、メディア 498 g を計量するのが理想的です。これにより、体積をより厳密に管理し、目標の  $\pm 1$  mL の重量を容易に得ることができます。これはおよそ  $\pm 0.2\%$  で、エラーの原因としてはほぼ除外できます。また、この手法なら、体積を文書化し、調査対象から除外することができます。

メディアの再曝気はエラーの原因となる可能性があるため、制御する必要があります。再曝気を防ぐためには、脱気後できるだけすぐにメディアを測定および注入する必要があります。その後、メディアが約  $37^\circ\text{C}$  に達したら、すぐに溶出試験を開始します。平衡に達する前にメディアを  $37^\circ\text{C}$  未満に冷やさないことも重要です。温度が下がると、再曝気の程度が大きくなります。

メディアをタイミングよく移動させることに加えて、メディアを注入する際に空気とできるだけ混ざらないようにすることも重要です。そのためには、シャフトまたは溶出ベッセルの後壁に沿って、メディアをゆっくりと注入します。再曝気については、メディアを計量すれば、真空フラスコから溶出ベッセルへ 1 回注入するだけで済むという利点が得られます。一方、

メスシリンダーによる測定では、メスシリンダーに注入してからベッセルに注入する必要があります。溶出ベッセルで直接計量するには、コルクリングまたはリングスタンド装置とともにベッセルを上皿式はかりに載せて重量を差し引きします。その後、ブレドニゾン証明書に従ってメディア 498 g をベッセルに注入し、ベッセルを溶出試験器に戻します (4)。

ベッセル中でのメディア温度平衡化の際には、メディア内でパドルやバスケットを回転させないことが重要です。回転すると、テスト間での流体力学に差異が生じます。また、錠剤は平衡化の際に生じる流れをつまらせることがあるため、ベッセルの中央から外れたところに置くことを推奨します。室温のシャフトを  $37^\circ\text{C}$  のベッセルに配置する場合には、平衡化の際にパドルまたはバスケットシャフトをメディアに下ろし、テストの際に温度の低下を防ぐことが理想です。バスケットシャフトの基部については、バスケットを取り付けて試験を始める前に、シャフトの底を拭うことが重要です。

## 錠剤の導入

錠剤は試験実施者により、同じ方法で導入する必要があります。パドルに近い場所から PVT 錠を垂直に導入すれば、錠剤を中央における可能性が高くなります。中央から外れると、ベッセル摂動の大きい部分に配置され、試験値が大きくなったり一貫性がなくなったりすることがあります。

のちの試験中に手動サンプリング時間を確保するために、パドルの動作開始に時差をつけることが認められています。校正済みタイマーを使用し、サンプリング時間における正しいオフセットでサンプリングをおこなうために、投下の時間を記録する必要があります。投下の時差は、スピンドルを個別に制御でき、任意のポジションでの錠剤投下前に回転しない溶出試験器でのみ可能です。

錠剤が投下されたら、蒸発カバーを取り外していた場合は元に戻し、試験を続けます。

## サンプリング

サンプリングは手動でおこなう必要があります。PVT における自動サンプリングは、メソッドが適切にバリデーションされている場合を除き、USP では推奨されていません。サンプリングは USP で規定されたゾーンでおこなう必要があります。すなわち、パドルブレードの上部またはバスケットとメディアの上部の中間点で、ベッセル壁から 1 cm 以上離れていなければいけません。これはきわめて狭いエリアで、30 分  $\pm$  36 秒の制限時間内 (時差のない場合) に 6~8 つのベッセルで正確におこなうためには技術が求められます。目の高さに溶出試験器を合わせ、サンプル吸引前にサンプリング地点を目視する方法でサンプリングをおこなうのが理想です。

## ろ過

USP に従えば、ろ過はサンプリングと同じ  $2\%$  の時間枠内でおこなう必要があります。ろ過をおこなうまで、サンプルは溶出を続け、変動性が大きくなるほか、溶出率も高くなります。サンプリングプロセスの間、溶出サンプルはカニューラとシリンジを激しく移動するため、溶出ベッセル内よりも強度な溶出環境が生じます。フルフローフィルターなどのカニューラフィルターを使えば、サンプルを直ちにろ過できます。シリンジフィルターを使用している場合には、サンプル採取後、次のサンプルを採取する前にすぐろ過をおこなう必要があります。この場合、特に開始の時差が必要となります。

## 結論

結論として、USP PVT は、溶出ラボに大きな利点をもたらすといえます。皮肉なことに、機械的適格性確認手順の活用に関する FDA ガイダンス草稿では、「溶出試験において大きな変動の原因となる溶存ガス、振動、ベッセル寸法を制御する適切な対策をとること」が指示されています (8)。プレドニゾンを用いた従来の USP PVT は、そうした要素の影響を特に強く受けます。アジレントは、PVT が溶出試験器の適格性を保つための貴重なツールであると考えています。

他のあらゆる手順と同じく、試験実施者は溶出試験の前処理や実施に関して、適切なトレーニングを受けていなければなりません。アジレントの最終的な目標は、適切に適格性が確認および維持され、製品性能への適合性を確保できる溶出試験器を提供することです。

## 参考文献

1. *Notice to Purchasers of USP Prednisone Tablets Lot P11300 Concerning Relabeling*; United States Pharmacopeia; May 28, 2010; Available at: <http://www.usp.org/pdf/EN/prednisoneTablets2010-05-28.pdf>
2. *Performance of Equipment to Test Dissolution of Medications Further Assured*; United States Pharmacopeia; February 9, 2010; Available at: <http://www.usp.org/referenceStandards/useAndStorage/2010-02-03USPPVT.html>
3. *Stimuli to the Revision Process article: Description of the Upcoming Change in Data Analysis for USP Dissolution Performance Verification Tests*, WW Hauck, et al., *Pharmaceutical Forum* 34(6) [Nov–Dec 2008].
4. *USP Prednisone Tablets RS, Lot P11300 (10mg nominal prednisone content per tablet) for Dissolution Performance Verification Test (PVT)*; United States Pharmacopeia; December 27, 2010. Available at <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/certificates/1559505-P11300.pdf>
5. *Calculation Tool for the Performance Verification Test of Dissolution Assemblies*; United States Pharmacopeia; Available at <http://www.usp.org/USPNF/processPvtToolStatement.html>
6. Liddell, MR; Deng, G; Hauck, WW; Brown WE, Wahab, SZ; Manning, RG; *Evaluation of Glass Dissolution Vessel Dimensions and Irregularities; Dissolution Technologies*; February 2007.
7. *Dissolution Toolkit Procedures for Mechanical Calibration and Performance Verification Test Apparatus 1 and Apparatus 2 Version 2.0*; United States Pharmacopeia; March 22, 2010; Available at <http://www.usp.org/pdf/EN/dissolutionProcedureToolkit2010-03.pdf>
8. *The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2—Current Good Manufacturing Practice (CGMP); Guidance for Industry*; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington, DC, January 2010.
9. *E 2503-07 Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus*; ASTM International; April 2007.

[www.agilent.com/chem/jp](http://www.agilent.com/chem/jp)

カスタマコンタクトセンタ  
0120-477-111

本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。また、本文書掲載の機器類は薬事法に基づく登録を行っておりません。

アジレント・テクノロジー株式会社  
© Copyright 2012 Agilent Technologies  
Published May 1, 2012  
Publication Number 5990-8530JAJP



Agilent Technologies