

Question:

FDA withdrew its draft guidance for industry on *Powder Blends and Finished Dosage Units—Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment*. What were the Agency's major concerns with this guidance?

FDA는 가이드 초안 문서 "분말 블렌드 및 최종 제제 - 층화 공정 제제 검체 채취 및 평가"를 철회했다. FDA가 생각하기에 이 가이드 문서에서 가장 문제가 되는 것이 무엇이었는가?

Answer:

FDA's major concern was that sections V and VII of the withdrawn draft guidance no longer represented the Agency's current thinking, as explained below.

FDA가 가장 우려한 부분은 이 가이드 초안 문서의 섹션 V와 VII이 아래에서 설명하는 바와 같이, FDA의 현 방침에 맞지 않다는 것이었다.

Section V (Exhibit/Validation Batch Powder Mix Homogeneity) recommended that at least 3 replicate samples be taken from at least 10 locations in the powder blender, but that only 1 of the 3 replicates be evaluated to assess powder blend uniformity. The Agency currently recommends that *all* replicate samples taken from various locations in the blender be evaluated to perform a statistically valid analysis. This analysis can demonstrate that variability attributable to sample location is not significant and that the powder blend is homogenous. Statistical tools are available to ascertain both the number of replicates and the number of sampling locations across the blender that should be analyzed to conduct a valid analysis.

섹션 V(허가 제출용 배치/밸리데이션 배치 분말 혼합 균질성)에서는 분말 블렌더의 최소 10개 위치에서 최소 3개 반복 검체를 채취하되, 3개 가운데 1개만 시험하여 분말 블렌드 균질성을 평가할 것을 권고했다. FDA는 현재 블렌더의 여러 지점에서 채취한 모든 반복 검체를 평가하고 통계적으로 유효하게 분석할 것을 권장한다. 이러한 분석을 통하여 검체 채취 위치에 따른 편차가 크지 않으며, 분말 블렌드가 균질함을 증명할 수 있다. 통계 도구를 활용하여, 유효한 분석을 위하여 블렌더의 몇 군데에서 검체를 채취하고 반복 검체의 수는 몇 개로 할지 정한다.

Section VII (Routine Manufacturing Batch Testing Methods) acceptance criteria designated

to the Standard Criteria Method and the Marginal Criteria Method were based upon the limits published in the United States Pharmacopeia (USP) General Chapter <905> *Uniformity of Dosage Units*. However, the procedures and acceptance criteria in General Chapter <905> are not a statistical sampling plan and so the results of the procedures should not be extrapolated to larger populations. Therefore, because the procedure and acceptance criteria prescribed in section VII provided only limited statistical assurance that batches of drug products met appropriate specifications and statistical quality control criteria, FDA no longer supports their use for batch release. Currently, there are several standard statistical practices that, if used correctly, can help to ensure compliance with CGMP regulations, including 21 CFR 211.110, 21 CFR 211.160, and 21 CFR 211.165.

섹션 VII(일상 제조 배치 시험 방법)에 제시된 표준 기준 방법과 한계 기준 방법의 허용 기준은 USP 일반 기준 <905> "제제 균일성"에 규정된 기준을 토대로 했다. 하지만 <905>의 방법과 허용 기준은 통계적 검체 채취 방법이 아니며, 그러므로 이 시험 결과를 더 큰 규모의 집단에 외삽시킬 수 없다. 그러므로 섹션 VII에 규정된 절차와 허용 기준은 의약품 배치가 적절한 규격과 통계적 품질 관리 기준에 부합함을 통계적으로 보증하는데 한계가 있으므로, FDA는 이 방법을 배치 출하 승인에 활용하는 것을 더 이상 인정하지 않는다. 현재는 올바르게 사용한다면 21 CFR 211.110, 21 CFR 211.160, 21 CFR 211.165를 포함하여 CGMP 규정의 준수에 도움이 되는 표준 통계 방법이 여러 가지 있다.

References:

- 21 CFR 211.110: Sampling and testing of in-process materials and drug products
- 21 CFR 211.160: General requirements [Laboratory Controls]
- 21 CFR 211.165: Testing and release [of the finished drug product] for distribution

Date: 8/6/2013