

製法変更の生物学的同等性試験指針 (案)

国立医薬品食品衛生研究所
薬品部
四方田千佳子



2001 - 2004年

厚生労働科学研究（青柳班）

医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響
及び品質の確保のあり方に関する研究

「経口固形製剤（通常製剤及び腸溶性製剤）の製法変更の
生物学的同等性試験ガイドライン案」

「経口固形製剤（徐放性製剤）の製法変更の
生物学的同等性試験ガイドライン案」

及び Q&A（案）

2005年4月 改正薬事法施行

承認申請書に具体的な製法が記載されるようになる
GMP適合が承認要件

2006年9月 ICHQ8&Q9, 2010年2月 Q10



2008年～

厚生労働科学研究 (四方田班)

経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した
品質確保に関する研究

医薬品の製法に関わるレギュレーションの状況変化を踏まえて
前ガイドライン案、前Q&A案の改訂を検討

風間 秀元	厚生労働省監視指導課麻薬対策課
美上 憲一	厚生労働省審査管理課
青柳 伸男	医薬品医療機器総合機構
檜山 行雄	国立医薬品食品衛生研究所
小崎 雅人	興和(株)
篠崎 寛	バイエル薬品(株)
高橋 嘉輝	沢井製薬(株)
谷口 和也	東和薬品(株)
濱浦 健司	第一三共(株)
村主 教行	塩野義製薬(株)



2001～2004

経口固形製剤（通常製剤及び腸溶製剤）の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン（案）、経口固形製剤（徐放性製剤）の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン（案）



経口固形製剤の製法変更の
生物学的同等性試験指針（案）

2010年9月～12月25日

国立医薬品食品衛生研究所薬品部ホームページで
パブリックコメント募集中

<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>

意見募集



経口固形製剤の製法変更の 生物学的同等性試験指針（案）

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、当該変更のみならず、変更前後での製品の品質の変化を全体的に評価して行われるべきである。

第1章 緒言

第2章 用語

第3章 製法変更水準と要求される試験

1. 製法変更水準

2. 要求される試験

A. 通常製剤，腸溶性製剤

B. 徐放性製剤



経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針(案)

なぜ指針という名称？

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．

製法変更水準

レベル1

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
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	製造場所の移動 (SOP ，環境，管理は同じ)
装置	様式，作動原理は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ーの変更

レベル2

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
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	製造場所の移動 (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	<u>申請あるいはバリデーションの範囲外</u> の混合時間， 操作スピード等の操作パラメーターの変更

レベル3

品質に大きな影響を与える可能性のある変更



製法変更水準と要求される試験

レベル1：製剤の品質に影響を与える可能性がほとんどない変更。

ICH Q6Aに従った溶出試験設定あるいは溶出試験の妥当性が確認されている場合、
規格試験，規格適

規格の溶出試験が識別性に優れている場合，規格試験，溶出挙動の同等性

その他：後発医薬品ガイドラインの溶出試験，溶出挙動の同等性

治療濃度域の広い医薬品：界面活性剤濃度1%以上でも良い

治療濃度域の狭い難溶性医薬品：界面活性剤添加には，妥当な理由必要

レベル2：製剤の品質に影響を与える可能性がある変更。

ICH Q6Aに従った溶出試験設定あるいは溶出試験の妥当性が確認されている場合、
規格試験，溶出挙動の同等性

その他の場合：後発医薬品ガイドラインの溶出試験，溶出挙動の同等性

治療濃度域の広い医薬品：界面活性剤濃度1%以上でも良い

治療濃度域の狭い難溶性医薬品：界面活性剤添加には，妥当な理由必要

レベル3：製剤の品質に大きな影響を与える可能性がある変更。

治療濃度域が広い医薬品で後発医薬品ガイドラインすべての溶出試験条件で
試験製剤及び標準製剤の30分の平均溶出率がともに85%以上し溶出挙動が同等。

その他：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。ただし、
妥当な理由がある場合は，ヒト試験は不要である。



ICHQ6A

溶出速度の変化がバイオアベイラビリティに著しい影響を与えることが示された即放性製剤 (immediate-release dosage forms) については、許容できないバイオアベイラビリティを示すロットを識別し得る試験条件を設定することが望ましい。

また、製剤処方の変化あるいは製造工程の種々の因子の変化が溶出性に著しい影響を与え、そうした変化が規格の他の項目によってコントロールし得ない場合にも、それらの変化を識別できる溶出試験の条件を採用するのが適当であろう。

溶出性がバイオアベイラビリティに著しい影響を与える場合、許容できないバイオアベイラビリティを示すロットを排除し得るような試験条件と判定基準を設定する必要がある。



成分の物性の変更

なぜ物性？

Q-7 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。

品質に影響を与える可能性のある変更とは？

Q-8

レベル1、2の考え方として「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の変更に相当する。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。」とした。



製造場所の変更

実際？

自社内での製造場所の変更をレベル1

他社への製造委託をレベル2

Q&A 別表 製法変更水準と変更例(新規追加項目)

製造委託する場合は？

Q-11：装置、製造スケール，**SOP**，製造環境，管理が同じで，変更内容がレベル1に相当するケースでは，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．



本指針は、経口固形通常製剤、腸溶性製剤、及び徐放性製剤について、承認後に製法を一部変更する場合の変更管理において実施すべき品質に関わる試験を示したものであり、製法変更前後の製剤間の生物学的同等性を保証することを目的としている。

Q-4

...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。



後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A

Q-6 生物学的同等性試験を実生産と同じスケールで製造されたロットで行わなかった場合、実生産ロットと生物学的同等性試験に用いたロットとの間のバイオアベイラビリティの同等性は、溶出試験で保証するのでよいことを確認したい。

(A) 本ガイドラインは、実生産ロットが、標準製剤と同等であることを保証することを目的としている。生物学的同等性試験を実生産と同じスケールで製造されたロットで行わなかった場合には、実生産ロットと生物学的同等性試験に用いたロットとが品質及びバイオアベイラビリティ共に生物学的に同等であることを示す必要がある。基本的には、適切な溶出試験で実生産ロットの溶出挙動が生物学的同等性試験に用いたロットのそれと類似又は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。



安定性試験データについては、薬食審査発第0109005号で規定されていることから、この指針からは安定性試験に関する記述を削除した。

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。

ICH Q8（製剤開発に関するガイドライン 2006.9）で提唱されているデザインスペースを設定した製法記載も可能となったことにより**Q&A**へ追記

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。

