

# 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

## 目 次

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

## 第1章 緒言

本ガイドラインは、経口固形徐放製剤について、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、製法変更前の製剤と変更後の製剤との間の生物学的同等性を保証することを目的としている。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をされているかに基づいて、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。製法変更の際には、開発段階の溶出試験・バイオアベイラビリティのデータから、製法変更しても生物学的同等性が保たれることを示すことが必要である。そのようなデータがない場合は、本ガイドラインの記載に従い、溶出試験あるいはヒトでの生物学的同等性試験を実施する。また、変更後製剤の安定性試験を実施する。

## 第2章 用語

### 臨床試験ロット

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ロット。

### 標準製剤

臨床試験ロット。あるいは、製法変更前の製剤3ロットのうち、「新医薬品の規格及び試験法の設定」(医薬審発第568号)に従って設定された溶出試験法の条件で、中間の溶出性を示したロット。溶出試験規格が、「新医薬品の規格及び試験法の設定」(医薬審発第568号)に従って設定されていない場合には、製法変更前の製剤3ロットのうち、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第3章、B. IVに示す溶出試験(但し、毎分50回転のパドル法のみ。試験回数6ベッセル以上)で試験を行ったとき、ロット間で溶出性の差が最も大きくなる条件において、中間の溶出性を示したロット。

### 試験製剤

製法変更後の製剤。実生産ロットの製剤であることが望ましいが、実生産ロットの1/10以上の大きさのロットの製剤でもよい。但し、製法変更後に実生産ロットで安定性試験が実施される場合には、変更後の製法によって製造され、実生産を反映したスケールのロットで予め安定性試験を行い安定性のデータとすることで差し支えない。

## 第3章 製法の変更水準と要求される試験

### 1. 製法の変更水準

製法の変更水準を下記のように区分し、対応する項目の変更を別表に示す。

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。

レベル 2：製剤の品質に影響を与える可能性がある変更。

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。

## 2. 要求される試験

別表参照。

製法変更前の製剤と変更後の製剤が同等であることの生物学的同等性試験による確認結果、及び、安定性試験結果については、適切に保管管理する。

### レベル 1

- 生物学的同等性試験

#### 1) 溶出試験：

溶出試験の規格が新医薬品の規格及び試験法の設定（医薬審発第 5 6 8 号）に従って設定されている場合は、規格に適合することを確認する。それ以外の場合は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第 3 章、B. IV に示す溶出試験を行い（パドル法、50、100 rpm の条件の試験法のみ。但し、治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合は、妥当な理由が必要である）、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン第 5 章の(1)及び(2) に従い同等性を判定する。

#### 2) ヒト試験

溶出挙動が同等とみなされなかった場合は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従ってヒトで生物学的同等性試験を行う。但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

- 安定性試験

長期（1ロット）。

### レベル 2

- 生物学的同等性試験

#### 1) 溶出試験

溶出試験の規格が、「新医薬品の規格及び試験法の設定」（医薬審発第 5 6 8 号）に従って設定されている場合は、規格試験条件で溶出試験を行う。その他の場合は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第 3 章、B. IV に示す溶出試験を実施する（放出を制御している添加剤及び原薬の物性を変更する場合には、パドル法及び回転バスケット法で試験を行い、放出を制御していない添加剤の物性を変更する場合には、パドル法のみで試験を行う。但し、治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合は、妥当な理由が必要である）。経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン第 5 章の(1)及び(2)に従い同等性を判定する。

## 2) ヒト試験

溶出挙動が同等とみなされなかった場合は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従ってヒトで生物学的同等性試験を行う。但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

- 安定性試験

長期（1ロット）、加速（3ヶ月、1ロット）

## レベル3

- 生物学的同等性試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従ってヒトで生物学的同等性試験を行う。但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

- 安定性試験

長期（3ロット）、加速（3ヶ月、3ロット）。少なくとも1ロットは、実生産スケールで製造したロットで試験を行うこと。申請時には少なくとも1ロットの試験結果を提出する。申請時に提出できなかったロットの試験結果は、適切に保管管理する。

別表. 製造方法の変更水準と対応する変更項目及び内容

変更水準	項目	変更内容	同等性試験 <sup>b)</sup>	安定性試験
レベル 1 (軽微な変更)	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	1) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(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 <sup>c)</sup> で溶出プロファイルの同等性 <sup>d)</sup>	長期 (1ロット)
	場所	製造場所の移動(装置、SOP、環境、管理、作業員に対する教育・訓練のシステムは同じ)		
	装置	様式、作動原理が同じである別の装置への変更		
	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 <sup>a)</sup> (中程度の変更)	成分の物性	放出を制御している添加剤及び原薬に関して、成分組成は変わらないが、結晶形、粒度等の物性が異なるものへの変更。	1) 溶出試験が、「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(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プロファイルの同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 <sup>c)</sup> で溶出プロファイルの同等性。 <sup>d)</sup>	長期 (1ロット) 加速 (3ヶ月、1ロット)
		放出を制御していない添加剤に関して、成分組成は変わらないが、結晶形、粒度等の物性が異なるものへの変更。		
	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。 1) 製造機械の様式、作動原理は同じ 2) 類似の SOP、処方と同じ		
	場所	作業員に対する教育・訓練システムが変わる製造場所への移動(同じ型式の装置で、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)	場所、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への製造工程のタイプの変更。	ヒト試験(但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要)。	長期 <sup>f)</sup> (3ロット) 加速 <sup>f)</sup> (3ヶ月、3ロット)

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

b) 溶出試験で同等性が確認できない場合は、後発医薬品のガイドラインに従ってヒト生物学的同等性試験を行う。但し、妥当な理由があればヒト試験は不要。

c) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第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) 但し、治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合は、妥当な理由が必要である。

e) 放出を制御している添加剤の成分の物性を変更する場合には、同溶出条件のうち、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、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第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。

f) 少なくとも1ロットは、実生産スケールで製造したロットであること。申請時には少なくとも1ロットの試験結果を提出する。申請時に提出できなかったロットの試験結果は、適切に保管管理する。