

## 経口固形製剤（通常製剤，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の Q & A（案）

### 緒言

Q 1) 本ガイドラインの製法変更の対象範囲は何か？

A 1) 臨床試験ロットから実生産ロットへの製法変更及び承認後の実生産ロットへの製法変更。

Q 2) 緒言に“製法の変更管理は規格試験のみからでなく，当該製剤が如何に開発され品質保証をされているかに基づいて”と記載されているが，変更管理のあり方について示してほしい。

A 2) 医薬品の製造とは，臨床試験で有効性・安全性が確認された製剤と有効性・安全性が同等である製剤を製造し医療現場に供給することである。この観点から，経口固形製剤の製法変更における変更管理のポイントは，バイオアベイラビリティ，含量均一性，安定性が変わっていないことを確認することである。これら3点が変わっていないことを確認するためには，品質の一面しか表していない規格への適合を調べる規格試験だけでなく，品質（特に有効性・安全性）に影響を及ぼす製法の要因を把握し，その要因が品質に及ぼす影響を評価できる試験をするか，またはその品質が変わっていないことを確認できる試験をすることにより変更管理すべきである。「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（医薬審発第567号 平成13年5月1日、以下 ICH-Q6A）には、「規格は，製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである。この方策としては，この他にも，規格を設定する際の基礎とすべき開発段階における徹底的な製品特性の解析，GMPの遵守（例えば，適切な施設，バリデートされた製造工程，バリデートされた試験方法，原料試験，工程内試験，安定性試験など）がある。」と記載されており，製法変更された後において，引き続いて，品質の高い医薬品の恒常的な製造を保証するには，開発段階における十分な製品特性の解析，それに基づく適切な規格の設定と品質試験の実施，GMPによる実生産工程のバリデーションと管理の3本の柱が有機的に結びついた形で医薬品の製造が行われることが重要である。

### 用語

Q 3) 臨床試験ロットとは何か。

A 3) 臨床試験の最終段階（第Ⅲ相）で使用されたロットである。後発医薬品においてはヒトでの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である。

Q 4) 標準製剤としてどのロットを使用すればよいのか。

A 4) 生物学的同等性試験を実施するにあたっての標準製剤としては，臨床試験後と市販製剤の間の変更では臨床試験ロット，市販後の変更では市販製剤の3ロットの中で中間の溶出性を示すロットを用いる。

Q 5) ヒトでの試験に使用する試験製剤を実生産スケールで製造しなかった場合に，その後製造規模の変更ではどのような試験が必要となるのか？

A 5) 生物学的同等性試験に使用した製剤を臨床試験ロットとみなし、本ガイドラインに従い実生産スケールで製造したロットが生物学的に同等であることを示すことになる。

## 製法の変更

Q 6) 製法変更のガイドラインに成分の物性の項目があるのは何故ですか？

A 6) 製造承認書に規定されていないため、本ガイドラインで規定することとした。

Q 7) 製法変更のレベルを判断する際の基準とすべき製剤は、臨床試験ロットか変更前のロットか。

A 7) 製造規模の変更は、臨床試験ロットを基準とする。他の変更は、変更前の市販製剤を基準とする。

Q 8) 製造工程の変更で「申請あるいはバリデーション範囲内」の“申請”とは製造承認事項（現在）、販売承認事項（薬事法施行後）という解釈でよいか。また、レベル1か2かは、「バリデーションの範囲内か範囲外か」を基準としているが、バリデーションの範囲とは何か。「バリデーション範囲内」というのは既に妥当性が検証されている範囲内であるので、これを”変更”の対象とみなす必要はないのではないか。またバリデーションにおいて、製造スケールをどのように規定するか（小スケールでの結果でも許容するのか）。

A 8) 申請とは、製造承認事項（現在）、販売承認事項（改正薬事法施行後）を示す。

バリデーションの範囲とは、製剤特性に影響を及ぼす製造工程において、規定の品質が得られることが確認されている製造操作の範囲のことである。例えば、粉体の混合における混合時間がその例であり、粉体が適切に混合されることが確認されている混合時間の範囲のことである。

製法変更においては、バリデートされている範囲であっても、製剤の溶出性や安定性に対して重要な製造要因、パラメータの変更はレベル1の変更として扱い、品質が変わらないことを確認する必要がある。重要でない製造要因、パラメータの変更はレベル1としなくてもよい場合もある（例えば、メンテナンスの範囲内の変更はレベル1の変更としない）。なお、あらゆる変更は GMP の変更管理の順に従った記録や製造指図記録書への記録、あるいはその他適切な方法で記録しておく必要がある。

バリデーションでの製造スケールに関しては、小スケールの結果が実生産スケールを反映しているものであれば構わない。

Q 9) 製造場所の変更で「SOP は同じ」とあるが、委託製造の場合、委託先の会社で「SOP は同じ」は実状に合わない。現状では GMP 上重要な項目について別途委託先の会社に指示を出すことで製品品質が確保できている。今後、委受託製造が増えると予想される中で、SOP が同じでないとレベル3の変更になるとも受け取られる。米国 SUPAC でも「同じ SOP」という表現が使われているが、「SOP は同じ」といとはどういうことを指すのか。

A 9) 「SOP が同じ」とは、製造作業に係る SOP の内容が同じことを意味するもので、全てが完全に同じでなければならないことを意味しない。

Q 10) “品質にほとんど影響を与えない製造規模”，“品質に影響を与える可能性がある製造規模”の変更とはどの程度の変更か。

A 1 0) 通常、前者は臨床試験ロットの製造規模の 10 倍以内の変更、後者はそれを超える変更である。

Q 1 1) 「結晶形、粒度等の物性が異なる原薬、添加剤への変更」がレベル 2 の変更と記載されているが、物性のどの程度の変化を“変更”と定義するのか。また、添加剤のグレードを変更した場合の製剤特性に与える影響は、用途、使用量等で異なるもので、一律に「物性が異なる」と述べるのはおかしいのではないか。

A 1 1) 原薬、添加剤の物性変化が製剤特性に与える影響の程度は、各医薬品、製剤毎に異なるもので、どの程度の変化が“変更”に相当するか一律に定めることはできない。溶出の速やかな医薬品は、原薬、添加剤の粒度などが多少、異なっても溶出に与える影響は少なく、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”に相当する物性の変化は、各医薬品によって異なるものである。粒度などの変化が、どの程度の影響を与えるのかは、開発段階等で検討しておくことが望ましく、その上で、レベル 2 の変更に対応するかどうかは、各医薬品、製剤毎に判断されるべきである。製剤特性に影響を与える添加剤、難溶性医薬品では、変更レベルの判断基準は厳しくなるであろうが、品質に与える影響が小さいことを示す根拠があれば、レベル 1 の変更とすることができる。

Q 1 2) レベル 1 あるいはレベル 2 に相当する項目を二つ以上、同時に変更する場合の取り扱いはどうなるのか。

A 1 2) 二つ以上の項目を同時に変更した場合は、それぞれの変更が相互に影響し、場合によっては大きな変更になる可能性がある。各変更内容ごとにレベルを評価し、要因の相互作用が懸念されるときを除いて、通常は、評価したレベルの中の最も高いレベルを選択することとなる。変更レベルが 1, 2, 3 のいずれに相当するかは、その変更がバイオアベイラビリティにどの程度の影響を与える可能性があるかどうかによって決められるもので、それは医薬品の特性（溶出性等）によっても異なる。バイオアベイラビリティを変化させる可能性がある変更であっても、溶出試験でその変化が十分チェックできるのであれば、複数項目について変更があっても、レベル 1 あるいはレベル 2 の試験を適用できるが、問題となるのは、その変化を十分チェックできない場合であり、溶出試験で界面活性剤の添加が必要とされる難溶性医薬品がそれに相当する。界面活性剤を添加した条件下では、溶出試験の識別性が低下し、溶出プロファイルが同等であるからといって生物学的に同等とは必ずしも言い難い。したがって、難溶性医薬品の製法を複数項目、同時に変え、レベル 1 あるいはレベル 2 の試験を適用しようとする場合、溶出試験による評価の妥当性を適切に示す必要がある。

Q 1 3) 新たに委託製造する場合、製法変更はどう判断すればよいのか。

A 1 3) 委託製造では製造場所の変更が伴う。この場合、製造装置の型式や製造作業に係る SOP、製造環境(温度、湿度など)、製造作業の管理方法が同じであっても、作業員の変更が製剤の品質に影響を与える可能性があるため、レベル 2 に相当する。ここで言う同じ型式の製造装置とは、委託先で使用する装置が、委託元で使用していた装置と様式及び作動原理が同じであることを意味する。また、製造作業に係る SOP が同じとは、製品標準書に記載された製造工程毎の操作手順・条件の内容が同一であることを意味し、管理方法が同じとは、製造される製剤が規定の品質を満たすために必要な工程内試験の方法や判定値が同一であることを意味する。委託製造にともない製造装置や製造工程、製造規模が変わる場合は、それらの変更内容ごとにレベルを評価し、要因の相互作用が懸念されるときを除いて、評価した

レベルの中の最も高いレベルを選択することとなる。

Q 1 4) 製法変更は何度も繰り返し行ってもよいのか。

A 1 4) 変更を繰り返した場合、臨床試験ロットと品質がかけ離れていく可能性があるので、繰り返しの製法変更はできるだけ避けるべきである。製法変更を繰り返すときは、臨床試験ロットの品質とかけ離れていないか、過去の一連の製法変更に関する全てのデータ（製法変更の内容、同等性試験データ）を時系列的に評価する必要がある。

Q 1 5) 同一製品でレベル 1 の変更が 2 回以上なされる場合で、かつ新医薬品の規格及び試験法の設定（医薬審発第 568 号）に従って溶出試験方法が設定されていない場合、最初は後発医薬品ガイドラインの複数条件で溶出プロファイルの同等性を評価するが、その後変更する場合には以前に得られたデータを基に、試験法の妥当性の根拠を示して、単一の条件で溶出プロファイルの同等性でもって生物学的同等性を評価できると考えられる。同様に同一製品でレベル 2 の変更が 2 回以上なされる場合にもこの考え方で差し支えないか。

A 1 5) ヒトでのバイオアベイラビリティのデータによる裏付けが無い限り、難しい。

Q 1 6) 以下のような変更のレベルはどうなるのか。

- ① 粉碎機のスクリーンサイズの変更はレベル 1 に相当するのか。
- ② 造粒液量を変更した場合はレベル 2 に相当するのか。
- ③ 攪拌造粒から流動層造粒への変更はレベル 2 に相当するのか。
- ④ 湿式造粒工程における溶媒の変更はレベル 3 に相当するのか。
- ⑤ 錠剤の形状変更はどうなるのか。

A 1 6) 何が重要な変更で何が重要でない変更かは、各医薬品、製剤毎に異なる。当該医薬品の開発、製造に携わっている製薬会社が最もよく製法に関わる情報を持っているので、各製薬会社が個別に判断する必要がある。一般的な回答は以下のようになろう。

- ① 粉碎の目的が粒度分布を変えるためのものであれば、製剤の溶出性に影響を与える可能性があるため、スクリーンサイズの変更はレベル 2 に相当する。但し、当該スクリーンサイズの変更を行っても溶出性が変わらないことを示すデータがある場合は、レベル 1 に相当する。また、篩い分けされた原料あるいは中間製品の粒度分布が変わらず、単に粉体の流れを容易にするためのものであれば、製剤の品質にほとんど影響を与えないと考えられるため、レベル 1 に相当する。
- ② 造粒液量の変更は本ガイドラインの対象外である。但し、造粒液量の変更は一般的に製剤の溶出性に影響を及ぼす可能性があるため、変更した条件で生産を行う前に、生産スケールあるいは小スケールでの検討を実施するか、あるいは開発段階で得られているデータから、溶出性が変わらないことを確認しておく必要がある。
- ③ 攪拌造粒から流動層造粒への変更は、様式・作動原理が異なるためレベル 2 に相当する。
- ④ 湿式造粒工程における溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は本ガイドラインの対象外であるが、一般的に製剤の溶出性あるいは安定性に影響を及ぼす可能性がある。従って、変更した条件で生産を行う前に、生産スケールあるいは小スケールでの検討を実施するか、あるいは開発段階で得られてい

るデータから、製剤の溶出性や安定性が変わらないことを確認しておく必要がある。

⑤ 錠剤の形状変更は本ガイドラインの対象外である。

## 溶出試験

Q 1 7) 「溶出試験の妥当な理由が確認されている場合」という記載があるが、どのように確認するのか。

A 1 7) 平成 13 年 5 月 1 日医薬審第 568 号「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」あるいは ICH の Q6A ガイドラインの中で述べられている考え方を参照のこと。

Q 1 8) 通常製剤、腸溶製剤では「規格の溶出試験の条件が識別性に優れている場合」と記載されているが、識別性とは何の識別性を意味するのか。

A 1 8) 識別性とは、新医薬品の規格及び試験方法の設定 (医薬審発第 568 号) のフローチャート # 7 (2) に記載されている識別性であり、ここでは製法の変化に対する識別性を意味する。

Q 1 9) 規格及び試験方法に設定された溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格に適合することを確認するだけでよいのをレベル 1 のみに限定した理由は何か。

A 1 9) 溶出試験規格で生物学的同等性を保証できるのは、通例、限られた範囲の製法変更に対するもので、著しい製法変更の場合までは保証し得ないことによる。広い範囲の製法変更であるのにもかかわらず溶出試験規格への適合を確認することのみでよしとしようとする場合は、それで生物学的同等性を保証し得ることを明確に示す必要がある。

Q 2 0) 溶出試験の  $f_2$  関数による同等性の判定で、急激に溶出率が上昇する場合、溶出率のばらつきが大きく、同等とならないことがある。この場合、適当な統計的手法で溶出に有意差がないことを示せば同等として扱えるか。

A 2 0)  $f_2$  関数の値が 50 より小さい場合に、FDA が示している Model dependent confidence region procedure 等の適当な統計的方法で有意差がないことを示せば同等とみなすことができる (Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, FDA, 1997 参照)。

Q 2 1) 溶出試験の規格に適合しなかった場合は、どうするか。

A 2 1) 溶出試験の規格に適合しないような製法の変更も可能ではあるが、そのような製法変更は、規格の一部変更の扱いとなり、本ガイドラインの対象外である。

Q 2 2) 通常製剤・腸溶製剤において、レベル 1 で認められている規格への適合、識別性の優れた条件での溶出試験が、レベル 2 で認められていない理由は何か。

A 2 2) 溶出試験の規格で生物学的同等性を保証できるのは、規格設定の根拠となった試験データにもよるが、通例、軽微な製法変更の範囲に限られ、製法変更が大きいものまで保証するものでない。また、同様に品質にほとんど影響を与えない軽微な製法変更では、pH—溶出プロファイルも変わらず、識別性の優れた条件 (例えば、pH6.8) も変わらない可能性が高いが、製法変更が大きい場合、pH—溶出プ

ロファイルが変化し、識別性の優れた条件（例えば、pH6.8）も変わる可能性がある。このような理由から、溶出試験の規格への適合、識別性の優れた条件の溶出試験の適用は、レベル1の変更に限定した。

Q 2 3)「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(医薬審発第 567 号 平成 13 年 5 月 1 日)では、速放性製剤において規格試験として、溶出試験ではなく崩壊試験を設定できるケースが記載されており、かならずしも溶出試験が設定されるわけではない。そのような製剤はどのような取扱いになるのか。

A 2 3) 溶出試験規格がなく、崩壊試験のみの規格である医薬品は特殊な例であり、そのような製剤は別途、それぞれの製剤特性に応じて製法変更時にバイオアベイラビリティが変わっていないことを本ガイドラインに準じて確認することになる。

Q 2 4) レベル3のヒト試験中にある「治療濃度域が広い」は不明瞭と考えるが、例示等は可能か。

A 2 4) 処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインを参照のこと。そこには、「治療濃度域が狭い薬物」のリスト、判断基準が示されているが、それらに該当しない医薬品である。

Q 2 5) 製法変更において難溶性医薬品などの溶出試験を実施する際、規定された時間においてほとんど溶出しない場合、その条件の溶出試験を実施する意味がないのではないか。

A 2 5) 溶出挙動の同等性の判定基準の一つに、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±6%範囲にあるとある。標準製剤も試験製剤も6時間で明らかに6%以上溶出しないのであれば、溶出挙動を比較する意味がない。成分の物性が変わる場合、様式・作動原理が異なる装置への変更の場合を除いては、レベル1またはレベル2の変更において試験液中の溶解度が低いという理由で標準製剤のほとんど溶出しない場合、試験製剤もほとんど溶出しないと言える。よって、成分の物性が変わる場合、様式・作動原理が異なる装置への変更の場合を除いて、臨床試験ロットの溶出試験または標準製剤を選択する試験において規定された時間での溶出率が6%以下であり、溶解度からみて試験液中に6%以上が溶解しない場合は、その条件において標準製剤と試験製剤の溶出挙動を比較する必要はない（溶出挙動は同等とみなせる）。

Q 2 6) 「妥当な理由がある場合はヒト試験は不要である」とあるが、具体的にどのような場合か。

A 2 6) 製法を変更しても臨床効果に影響を与えないという説明がなされる場合、あるいは生物学的同等性の観点から、1) 適切な被験者で *in vitro/in vivo* 相関性が確立されており、当該試験条件の溶出試験結果から生物学的同等性を保証できる場合、2) 消化管の膜透過性が遅い、クリアランスが小さい、あるいは *in vivo* に比べ *in vitro* の溶出性が過敏に変化するため、溶出速度の変化程にバイオアベイラビリティが変化せず、溶出試験で生物学的同等性を保証できる場合があげられる。これらのデータは開発段階で得られることが多い。

Q 2 7) 溶出試験による同等性の確認が簡略化できる製剤はないか。

A 2 7) レベル1または2の変更で、溶出の pH プロファイルの変化がなく、且つ溶出が速やかな製剤は、例えば、水だけで試験することができる。但し、それを裏付けるデータが必要である。

Q 2 8) 通常製剤・腸溶製剤において、レベル3でも溶出試験規格の妥当性が確認されている場合は、

規格試験条件で溶出プロファイルの同等性でもって生物学的同等性を確認できるか。

A 2 8) 溶出試験規格の妥当性は、製剤特性が類似した製剤に適用し得るもので、レベル3のように製剤特性が大きく異なった場合には当てはまらない。但し、溶出が速やかである等、妥当な理由があれば、そのようにできる。

## 安定性試験

Q 2 9) 安定性試験の実施が本ガイドラインの要件とされているが、変更を行うにはどこまでのデータが必要か。また、変更後製剤の有効期間は、変更前製剤の有効期間を適用できると解釈しているが、正しいか。

A 2 9) 変更後のモニターが目的であるので、試験内容及び試験期間や試験結果の判定も含め、各製薬会社の自主的判断による。また、モニタリングの結果から変更前後の製剤の安定性に差がないと判断されれば、変更前製剤の有効期限が適用される。

Q 3 0) レベル1の安定性試験の要件が外国における要件と比べて厳しくなっているのは何故か。安定性が確認できないと、製法変更ができないのか。

A 3 0) 現在の日本のGMPでは外国のようなannual batchの安定性モニターが要件となっていないが、既に我が国でも施行されている「原薬のGMPガイドライン」(医薬発第1200号平成13年11月2日)では安定性モニターが要件とされているためである。将来的にGMPにおいて安定性モニターが要件化されれば、本ガイドラインのレベル1における安定性モニターは要件から外すことになる。また、現行のGMP要件に拘らず製薬会社が自主的にannual batchの安定性モニターを行っている場合は、変更後の製剤をモニター対象ロットに指定することにより代用が可能である。

本試験は変更後の製剤の安定性をモニターする目的で行うもので、安定性が確認できないと、製法変更ができないという趣旨のものではない。

Q 3 1) レベル1の安定性試験で「長期(1ロット)」とあるが、レベル1程度では、加速試験のみでもよいのではないか。特に、安定なものは加速試験のみで十分と考える。また、長期の場合、試験項目は全項目か、あるいは溶出試験のみか。

A 3 1) 変更の可否判断は加速試験、長期安定性試験の何れであっても構わないが、安定性の保証は基本的に長期安定性試験で行うべきである。試験項目は、その医薬品の特性に応じて、リスクが高い項目について実施すればよい。

## 変更手続き

Q 3 2) これらの変更を実施する上での行政当局への手続きはどうするのか。

A 3 2) 現在(平成14年12月2日)はこれらの変更に対する行政的受け皿は存在しないが、品質管理規則等の改正が順次行われて手続きの整備が行われる予定である。概ねレベル1, 2に関しては届け出、年次報告書で処理され、レベル3では妥当性を示すデータの提出を求め短期間で審査する方向となると思われる。何れにせよ、変更の妥当性については製薬会社において担保しておくべきものである。

Q 3 3) 現行の承認許可制度では承認申請書に製法が十分記載されていないが、製法変更の基点はどこに置いたらよいか。

A 3 3) GMP における製品標準書の記載を基点とする。将来的には CTD に基づいた承認申請書が基点となることが期待される。