

# 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、経口固形通常製剤及び腸溶性製剤について、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。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。製法変更の際、本ガイドラインに記載された条件に従い、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。但し、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、妥当な理由により製法変更しても生物学的同等性が保たれることを示せる場合は、ガイドラインの記載条件に従って試験しなくとも差し支えない。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、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第3章、A. 第V項に示す溶出試験（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）で予試験を行ったとき、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。但し、規格及び試験方法に設定された溶出試験の条件が識別性に優れている場合は、規格の溶出試験条件で中間の溶出性を示したロットを標準製剤とすることができる。難溶性薬物を含む製剤で、ポリソルベート80の濃度が1%でも溶出試験を実施するのに十分な溶解度がない場合、規格試験の試験液を用いることができる。

### 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。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た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。

### 難溶性薬物を含む製剤（以下、難溶性医薬品という）

後発医薬品ガイドラインの第3章A. V. 3. 3)による。

## 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。

生物学的同等性試験による製法変更前の製剤と変更後の製剤が同等であることの確認結果並びに安定性のモニター結果については、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568号）に従って設定されている場合、規格に適合することを確認する。溶出試験の妥当性が確認されていない場合あるいは溶出規格が設定されていない場合、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第3章A. Vに示す溶出試験を行う。治療濃度域の広い医薬品では、妥当な理由があればガイドラインで示された濃度以上の界面活性剤を添加した試験液を用いて溶出試験を行うことができる。治療濃度域の狭い難溶性医薬品で界面活性剤を添加した試験液で溶出試験をする場合は、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)に従い溶出挙動の同等性の判定を行う。但し、規格及び試験方法に設定された溶出試験の条件が識別性に優れている場合、規格の溶出試験条件のみで同等性を判定できる。

- 2) ヒト試験

溶出挙動が同等と判定されなかった場合、難溶性医薬品で妥当な理由のもとで界面活性剤を添加した溶出試験を実施できない場合は、後発医薬品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 568 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い，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 A. V に示す溶出試験を実施する。治療濃度域の広い医薬品では，妥当な理由があればガイドラインで示された濃度以上の界面活性剤を添加した試験液を用いて溶出試験を行うことができる。治療濃度域の狭い難溶性医薬品で界面活性剤を添加した試験液で溶出試験をする場合は，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) に従い溶出挙動の同等性の判定を行う。

- 2) ヒト試験

溶出挙動が同等と判定されなかった場合，難溶性医薬品で妥当な理由のもとで界面活性剤を添加した溶出試験を実施できない場合は，後発医薬品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

治療濃度域が広い医薬品で，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第 3 章 V に示す溶出試験を行うとき，いずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85% 以上であり，且つ，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 章に示す判定基準により溶出が同等と判定される場合，または他の妥当な理由がある場合は，ヒト試験は不要である。その他は，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。

### 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. 製法の変更水準と要求される試験

変更水準	項目	変更内容	同等性試験 <sup>a)</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) 溶出試験の規格が「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) 規格の溶出試験が識別性に優れている場合:規格の試験条件で溶出プロファイルの同等性 3) その他:後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出プロファイルの同等性 <sup>b)</sup>	長期 (1ロット)
	場所	作業員に対する教育, 訓練のシステムが同じ製造場所への移動(装置, 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の変更		
レベル 2 <sup>c)</sup> (中程度の変更)	成分の物性	成分組成は変わらないが, 結晶形, 粒度等の物性が異なる原薬, 添加剤への変更	1) 溶出試験の規格が「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全ての条件で溶出プロファイルの同等性 <sup>b)</sup>	長期 (1ロット) 加速 (3ヶ月, 1ロット)
	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, 訓練システムが異な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の製造工程のタイプの変更	ヒト生物学的同等性試験。但し, 治療濃度域が広い医薬品で後発医薬品ガイドラインの全ての条件で30分以内に85%以上溶出し, 溶出の同等性が確認された場合を除く。	長期 <sup>d)</sup> (3ロット) 加速 <sup>d)</sup> (3ヶ月, 3ロット)

a) 溶出試験で同等性が確認できない場合, 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

験を行う。但し、妥当な理由があればヒト試験は不要。

- b) 但し、治療濃度域の広い医薬品では、妥当な理由があればガイドラインで示された濃度以上の界面活性剤を添加した試験液を用いて溶出試験を行うことができる。治療濃度域の狭い難溶性医薬品で界面活性剤を添加した試験液で溶出試験をする場合は、妥当な理由が必要である。
- c) 品質に影響を与えないという妥当な理由がある場合、レベル1の試験を適用できる。
- d) 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。