

# 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針（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

A. 通常製剤, 腸溶性製剤

B. 徐放性製剤

## 第1章 緒言

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。製法の変更管理は、規格試験によつてのみでなく、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、本指針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。ただし、変更の内容及び開発段階の溶出試験・バイオアベイラビリティのデータ等から、製法変更しても生物学的同等性が保たれることを示せる場合は、本指針に従つて試験しなくとも差し支えない。

## 第2章 用語

### 標準製剤

製法変更前の製剤3ロットにつき、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（以下、「後発医薬品ガイドライン」という）の第3章、A. I（通常製剤、腸溶性製剤）又はB. I（徐放性製剤）に従つて、選定したロット。

### 試験製剤

製法変更後の製剤。実生産ロットと同じスケールで製造された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。

### 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 製法変更水準と要求される試験

### 1. 製法変更水準

製法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

## A. 通常製剤，腸溶性製剤

別表 1 参照.

### レベル 1

溶出試験が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 568 号）に従って設定されている場合，あるいは，溶出試験の妥当性が確認されている場合，規格溶出試験を実施する．試験製剤が規格に適合するときに，試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす．その他の場合，後発医薬品ガイドラインの第 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の第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす．ただし，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．

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合及び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．

### レベル 2

溶出試験が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 568 号）に従って設定されている場合，あるいは，溶出試験の妥当性が確認されている場合，規格試験条件で溶出試験を行い，その他の場合は，後発医薬品ガイドラインの第 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の第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす．

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合及び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．

### レベル 3

治療濃度域が広い医薬品で，後発医薬品ガイドラインの第 3 章，A. 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の第5章に従い溶出挙動が同等と判定されるとき、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

その他の場合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。ただし、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

別表 1. 通常製剤、腸溶性製剤の製法変更水準と要求される試験

変更水準	項目	変更内容	要求される試験 <sup>b)</sup>
レベル 1 (軽微な変更)	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	1) 溶出試験が「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 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挙動の同等性 3) その他：後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出挙動の同等性 <sup>c)</sup>
	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	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 (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>a)</sup> (中程度の変更)	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	1) 溶出試験が「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 568 号)に従って設定されている場合：規格試験条件で溶出挙動の同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出挙動の同等性 <sup>c)</sup>
	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	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 (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	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)	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	1) 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%以上溶出する場合、溶出挙動の同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインに従った生物学的同等性試験

a) 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。

b) 溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、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。妥当な理由があればヒト試験は不要。

c) 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。

## B. 徐放性製剤

別表 2 参照.

### レベル 1

溶出試験が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 568 号）に従って設定されている場合、あるいは、溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格溶出試験を実施する。試験製剤が規格に適合するときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。その他の場合、後発医薬品ガイドラインの第 3 章、B. IV に示す溶出試験を行う（パドル法、50、100 rpm の条件の試験のみ）。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の第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるとき、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、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。ただし、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

### レベル 2

溶出試験が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 568 号）に従って設定されている場合、あるいは、溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格試験条件で溶出試験を行う。その他の場合は、後発医薬品ガイドラインの第 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、50、100 rpm の条件の試験のみを行う）。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の第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるとき、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、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。ただし、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

### レベル 3

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。

別表 2. 徐放性製剤の製法変更水準と要求される試験

変更水準	項目	変更内容	要求される試験 <sup>b)</sup>
レベル 1 (軽微な変更)	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	1) 溶出試験が「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 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> で溶出挙動の同等性
	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	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 (SOP, 環境, 管理は同じ)	
	装置	様式, 作動原理が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>a)</sup> (中程度の変更)	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	1) 溶出試験が「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 568 号)に従って設定されている場合：規格試験条件で溶出挙動の同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 <sup>d)</sup> で溶出挙動の同等性
	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	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 (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	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)	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	後発医薬品ガイドラインに従った生物学的同等性試験

a) 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。

b) 溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、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。妥当な理由があればヒト試験は不要。

c) 後発医薬品ガイドラインの第 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) 放出を制御している添加剤の物性を変更する場合には、後発医薬品ガイドラインの第 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 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、同溶出試験条件のうち、パドル法, 50 rpm の 5 条件, 100 rpm.