

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成 21 年度 研究分担報告書（抜粋）
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
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 四方田 千佳子

研究要旨 平成 20 年度の厚生労働科学研究 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究 において作成した経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案及び Q&A（案）について、それぞれの改訂案を作成した。主な改訂点は、Q&A に、変更水準の変更項目に該当する変更例を示す別表を作成し、成分の物性、製造場所の変更内容を明確化した。

溶出試験器の GMP における機械的校正手法については、FDA の CGMP における機械的校正についてのガイダンスが、2010 年 1 月に発出された。そこで、このドラフト案につき、我が国での機器校正の実情を踏まえながら妥当性を検討した。今後、我が国におけるガイドライン発出を検討する必要がある。

（1）経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案の確定

研究協力者：

逸見 裕之	厚生労働省監視指導課麻薬対策課
永井 宏忠	厚生労働省監視指導課麻薬対策課
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)

A. 研究目的

厚生労働科学研究 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（2001 - 2004 年）において、「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」及びそれらの Q&A（案）が作成された。このうち「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」及びその Q&A（案）は、医薬品研究(35 巻、pp. 295-317、2004 年)にも発表されている。その後、薬事法改正（2005 年 4 月施行）により、承認書に具体的な製法が記載されるようになり、また、GMP 適

合が承認要件となった。さらには、医薬品の製法に関する ICH ガイドライン、ICH Q8（製剤開発に関するガイドライン）及び ICH Q9（品質リスクマネジメントに関するガイドライン）が 2006 年 9 月に厚生労働省医薬食品局から通知され、ICH Q10（医薬品品質システム）の策定プロセスが 2008 年 6 月にステップ 4 に至っている。このような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、本研究が平成 20 年度から開始され、前ガイドライン案、前 Q&A 案の改訂を行った。

B. 研究方法

平成 21 年 10 月 23 日に第 1 回班会議、平成 22 年 3 月 9 日に第 2 回班会議を行い、前年度に改訂したガイドライン案について討議した。指針の内容が承認審査に関わるものもあるので、第 2 回班会議には、厚生労働省医薬食品局審査管理課も参加した。

上記の班会議での討議に基づき作成した「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針（案）」（以後、指針案 2）及び Q&A（案）（以後、Q&A 案 2）を本年度の報告書の添付資料とする。

C. 研究結果／考察

改訂内容を区別するため、前年度作成した「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針（案）」を、以後、指針案 1 及び Q&A 案 1 とする。

C1. 前年度に作成したガイドライン案、Q&A 案からの主な改訂点

1. 指針案1の別表1、2において、成分の物性を変更したときの変更レベルは、「レベル2」のみとされていた。Q&A案1のQ-11では「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。」とされていたので、指針案2の別表1、2において成分の物性の変更レベルでレベル1を新たに設定し、「レベル1：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」、「レベル2：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」とした。この改訂に伴いQ&A案も改訂した。Q&A案2のQ-8で、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の変更と相当する。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。

2. Q&A案1のQ-1で、「指針」という名称にした理由を記載した。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。これまでのGMPに関する指針は、すべてが必ずしも遵守しなければならない“基準”とはなっていないので、「指針」という名称が使われたきた。したがって、本指針も「指針」という名称にする。他のGMPに関する指針も含めていずれはガイドライン化する必要があり、本指針も、その際、ガイドラインにする。

3. Q&A案2の巻末に、各変更水準の変更項目に該当する変更例を示す別表を添付した。これらは、例示であって個々の変更では、必ずしもこれらの例示にとらわれない。

製造場所の変更については、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とした。Q&A案1のQ-14で、委託製造の変更レベルは一律に「レベル2」としていたが、Q&A案2のQ-11で「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。」とした。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。」とした。

4. その他、全体的に整合性をとるために、表記の統一・改訂、Q&Aの統廃合を行った。

C2. 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案及びQ&A案の作成

本討議に基づき前年度作成した指針案1及びQ&A案1を改訂し、添付資料「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針（案）」及びQ&A（案）を作成した。

D. 結論／まとめ

平成20年度の厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究 において作成した経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案及びQ&A（案）について改訂を行い、それぞれの改訂案を作成した。

主な改訂は、成分の物性の変更レベルでレベル1を新たに設定し、「レベル1：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」、「レベル2：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」とした。

Q&A案で、各変更水準の変更項目に該当する変更例を示す別表を作成した。別表において、製造場所の変更については、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とした。