

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 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検討 平成 21 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、国立医薬品食品衛生研究所においてパブリックコメントが実施された。収集された意見について回答案を作成した。

（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検討

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

医薬品の製法に関する ICH ガイドライン、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、ICH Q10（医薬品品質システム）が 2010 年 2 月に、ICH Q8（製剤開発に関するガイドラインの改定）が 2010 年 6 月に厚生労働省医薬食品局から通知されている。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において、製法変更において生物学的同等性を担保する手法を具体的に示す指針の発出が必要となっている。本研究が平成 21 年度に作成した「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 案のパブリックコメントを実施し、意見を収集することで実際に運用できるよう指針（案）の充実を図る。

B. 研究方法

本研究が平成 21 年度に作成した「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 案のパブリックコメントを実施し、収集された意見について回答案を作成するとともに、指針（案）が実際運用される場合の問題点について考察する。

C. 研究結果／考察

平成 22 年 9 月 7 日から 12 月 24 日までに実施されたパブリックコメントにおいて収集された意見について以下のように回答案を作成した。

変更項目に関する意見と回答案

成分の物性に関するもの

C1. 意見：別表の「成分の物性」の変更内容について、変更内容に記載されているような成分の物性は、ほとんどの場合、登録されていないことが多いと考えられます。従って、多くの場合、登録していない物性の変更は、承認審査されることなく、社内管理でのみの評価となります。一方、製法変更の一変を行ない、GMP 適合調査等で変更管理一覧の提出を求められた場合、それまでに実施した成分の物性変更に関する社内管理について、審査される機会が生じるものと考えられます。すなわち、一変時の審査において、数年前に行なわれた変更の妥当性について審査されることとなります。レベル 1 かレベル 2 のどちらに該当するかは、変更の大きさに依存して判断するものと考えられます。本指針は、変更の大きさとレベル分けの関係を明確にしていないため、レベル分けの判断は、経験の蓄積等により日進月歩で変化する可能性があると考えられます。このような状況を考えますと、審査の段階で、適正な審査が行なわれるかどうか懸念を抱かざるを得ません。

回答案：変更レベルの判断は、変更時点における情報、科学、技術、知識等のレベルに基づいて行う。過去に実施した変更レベル判断の妥当性について、その後の情報でもって審査されることはない。

C2. 意見：別表1に、“原薬の結晶形”とありますが、結晶形の変化によってどのような性質が変わることをイメージしているのでしょうか？溶解度？安定性？そもそも結晶化度は定性的なものです。どの程度の変更を対象としているのでしょうか？原薬の結晶形が品質に影響を与えるか否かの評価項目の一つに溶出性があると考えられますが、それを変更内容の分類としていることに矛盾があると考えます。

回答案：原薬の結晶形が品質に影響を与えるか否かの判断は、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）3.3.1. 新原薬 c) 結晶多形 に準じて行う。本指針は、溶出試験を含めた生物学的同等性の観点から、考え方を示したものである。

C3. 意見：別表1に、“粒度等の変更”とありますが、どのような値（体積D50とか重量D50とか）をスケールとして考えているのでしょうか？それとも、粒度分布幅のような粒度プロファイルをどのように変更の対象とするのでしょうか？具体的な説明をお願いします。

回答案：原薬の規格に設定されている粒子径分布（粒度）を対象としている。規格外への変更の場合、レベル2の変更として、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であれば、生物学的に同等とみなす。

C4. 意見：別表1に、“グレード等の変更”とありますが、精製度？平均分子量？粘度？どんなイメージでしょうか？具体的な説明をお願いします。

回答案：添加剤メーカーが設定しているグレードである。

製造場所に関するもの

C5. 意見：別表1の「場所」の変更内容について、製造場所変更において、製品特性、製造方法、製造機器等に対する理解、経験、知見の深

さや広さが、被移管側の品質（生物学的同等性を含む）に影響することは考えられる。しかし、教育訓練のシステムが相違が品質に影響を及ぼすとは考えにくく、また、そのような経験をしたことはない。教育訓練の差が生物学的同等性を脅かした事例は、頻繁にあるのでしょうか

（あるいは、生物学的同等性が立証されなかった製剤で、その原因が教育訓練の差に帰結された事例）。

回答案：「教育訓練のシステムが同じ場所」というのは自社内での製造場所の変更、「教育訓練のシステムが異なる場所」というのは他社への製造委託を想定しており、それぞれ、レベル1, 2の変更となる。ただし、Q&A Q12(A)で、他社への製造委託であっても、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、レベル1の試験を適用できるとしている。

C6. 意見：「SOP、環境、管理」について Q&A の中で説明されていますが、これらは SUPAC の表現と同じ意味と解せますので、「製造指図書、製造環境、工程試験（または、工程モニタリング）」のような訳の方が誤解を生じさせないように思います。

回答案：用語については企業間で相違があるため、SUPAC と合わせ「SOP、環境、管理」とした。製造装置に関するもの

C7. 意見：別表1に、“様式、作動原理が同じ装置”とかありますが、様式とは何ですか？機械の形状ですか？作動原理とは乾式とか湿式といった区分ででしょうか？それとも、流動層造粒とか高速攪拌造粒のような区分ででしょうか？

回答案：SUPAC IR/MR Manufacturing Equipment Addendum等を参考にカテゴリー分けをしてよい。様式は design のことで形状、作動原理は operating principles のことで、乾式圧縮造粒、高速攪拌湿式造粒流動層造粒等である。

C8. 意見：別表1 装置について、SUPAC IR/MR Manufacturing Equipment Addendum のようなカテゴリー分けが必要と考える。

回答案：SUPAC IR/MR Manufacturing Equipment Addendum を参考にしてカテゴリー分けをしてよい。

製造工程に関するもの

C9. 意見：別表1に、“操作パラメータ”とあ

りますが、スケールファクターの影響との関係について、大まかなコンセンサスがあるのででしょうか？

回答案：製造スケールの変更がないことを前提にした操作パラメータの変更である。

C10. 意見：Q&A Q12「本指針の対象外」について、Q&A Q12(A)②造粒液量の変更④溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は本指針の対象外との記載があるが、これらの変更は処方変更ではないことから、本指針の対象外となれば何に基づいて生物学的同等性を確認すればよいと考えられているのか。例えば、溶出性が変わらないことを確認する指標として後発医薬品ガイドラインに記載の各条件(液性、回転数)での確認が必要ということか。

Q&A Q12(A)②造粒液量の変更④溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は本指針の対象外との記載があるが、承認申請書製造方法欄において軽微変更事項とされているパラメータ等の変更は品質に大きな影響を与えないとみなされるため、軽微変更事項の変更についてはQ&A Q12(A)にかかわらず本指針の対象となると考えられる。その旨をQ&Aに追記して欲しい。

回答案：造粒液量の変更、溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は、品質に及ぼす影響を確認しておく必要がある。品質に影響のない範囲の変更で、実際の生産時に状況に応じて常時行われるような変更もあるため、これらの変更は本指針の対象外とした。

C11. 意見：Q&A Q13：バリデーションの範囲内の変更について、バリデートされている範囲は品質が確認されている範囲であると考える。

「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」については溶出性に問題がないことを確認できていなければバリデートされていることにならないのではないかと。すなわち、バリデートされている範囲ならば本指針の”変更”の対象とみなす必要は無いのではないかと。

回答案：実生産開始時にバリデートされていても、時間が経過しておれば、何らからの変更が加わっている可能性がある。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。

C12. 意見：工程追加の扱いについて、異物除去

や解砕などの前処理工程等を新たに追加する場合は記載されていないが、この場合も品質への影響に応じてレベルを判断することをQ&Aに掲載してほしい。

回答案：異物除去は、その目的から品質を低下させることはないのでレベル設定は不要である。解砕は、品質に及ぼす影響を評価して製薬会社がレベルを判断する。

要求される試験に関する意見と回答案

標準製剤の採用に関するもの

C13. 標準製剤について、本指針の施行以降に本指針に従って直近の変更前製剤を試験して得た標準製剤と、当該製剤について過去の品質再評価にて実施した溶出試験の標準製剤とで溶出挙動が異なってしまう場合、その場合には直近の変更製剤を試験して得た標準製剤を採用することでよいことを確認したい。

回答案：指針に従って標準製剤を選択すればよい。直近の製造バッチから選択してよいが、過去の製造バッチと著しく溶出が異なる場合には、その原因を明らかにしておく必要がある。

要求される試験の内容に関するもの

C14. レベル2の変更は、SUPACでは規格溶出試験のみが要件とされています。後発医薬品ガイドラインレベルの溶出試験を要求することは過剰と考えます。

回答案：SUPACでレベル2の変更で要求される試験は、「場所：規格への適合、製造規模及び製造工程：規格条件での溶出プロファイル比較、装置：5条件での溶出プロファイル比較、成分の物性：BCSに従ったCase A、B、Cの溶出試験」となっている。

一方、本指針では、「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。」となっている。場所の変更で、Q&A Q17(A)に記載しているように「装置、製造スケールが同じであれば、レベル1の試験を適用できる。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。」としている。SUPACよりも、製法変更

の状況をより考慮して要求される試験を設定している。

C15. 意見：別表1の「要求される試験（レベル1）」について、「規格の溶出試験が識別性に優れている場合」は明確ではないと考えられます。一方、局外規第三部の溶出条件は、識別性を重視して設定されたことから、「規格の溶出試験が識別性に優れている」にふさわしいと考えられます。

回答案：「識別性」についてはQ&A Q17(A)に記載しているように、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第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。製法の変化に対する「識別性」があればよく、意見にある「局外規第三部の溶出条件」等のように限定するものではない。

C16. 意見：徐放性製剤のレベル2において、回転バスケット法で試験を行う場合、顆粒の粒度が変更後に小さくなり日局で規定されたバスケットの網目をほとんどが通過してしまうようなケースでは、dose dumpingの評価ができないため変更前後の顆粒が通過しない網目のバスケットを用いて試験をする必要があると考えます。

回答案：製剤に適した網目のバスケットを用いることでよい。

D. 結論／まとめ

平成22年9月7日から12月24日までに実施されたパブリックコメントにおいて収集された意見について回答案を作成した。収集された意見は、「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案の構想の範囲内にあるものであった。回答案の一部をQ&A案に反映させる形でQ&A案を改訂することで実際に運用できるようになると考えられる。

E. 添付資料

添付資料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）パブリックコメント版

添付資料2 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針のQ&A（案）パブリックコメント版

F. 健康危険情報
該当する情報なし。

2. 学会発表
なし。

G. 研究発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
なし。

2. 実用新案登録
なし。