

200/0979

厚生科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質確保のあり方に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 青柳 伸男

平成14(2002)年 4月 4日

## 目 次

### I. 総括研究報告

医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質確保の あり方に関する研究 青柳伸男	1
--	---

### II. 分担研究報告

1. 溶出試験による同等性評価及び欧米の製法変更に関する ガイドラインの比較、検討 青柳伸男	5
2. ガイドライン策定のための基礎的調査 山本恵司 (資料) 速放性経口製剤日本版 SUPAC 作成のための アンケート集計結果	16
3. 製造装置及び製造工程の変更と粒子径分布 園部 尚	18
4. 医薬品製造における変更管理と医薬品の品質保証に関する研究 森川 馨	27

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
総括研究報告書

医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質確保のあり方に関する研究

主任研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

**研究要旨** 品質の同等性確保は有効性、安全性を保証する上で重要な課題である。本研究の目的は、経口製剤について、欧米と同様、我が国の製法変更に関する同等性試験法を構築することで、本年度は速放性製剤について検討を行った。欧米のガイドラインについて比較検討した結果、FDA のガイドラインは具体的であるが合理性に問題が残されており、EU ガイドラインはその反対であることが分かった。また、国内製薬企業の多くでは、製法変更に伴う品質の変化を認識しており、変更の際は、溶出試験、安定性試験等が行われていることが分かった。製法、製造工程の変更に関しては、同じ加重攪拌機であっても条件によって粒子径分布が変化することを明らかとし、製法の変更が粒子径等の変化を関連しているかどうかを見極めることが大切であることを示した。同等性試験に関しては、30分で85%以上溶出する製剤は生物学的に非同等となる可能性は少ないこと、難溶性医薬品でも複数条件の溶出試験で非同等な製剤を検出できることが分かり、製法変更においては基本的に溶出試験による同等性の確認で十分であることを示した。また、製法の変更管理に関しては、規格試験のみからでなく、当該変更を含め全体を再評価して行われるべきであり、変更の動機からの1次要因だけでなく品質に直接影響する派生要因をすべて考慮し変更を管理すべきであることを示した。

我が国のガイドラインは、製造現場の実態を踏まえ、国際調和等に配慮し、基本的にはFDAのガイドラインに倣って作成するのが望ましい。

**協力研究者**

山本恵司	千葉大学薬学部 製剤工学研究室 教授
園部 尚	静岡県立大学薬学部 薬品製造工学研究室 教授
森川 馨	国立公衆衛生院 衛生薬学部 部長

**A. 研究目的**

品質の同等性確保は有効性、安全性を保証する上で重要であり、米国 FDA は承認後のスケールアップ、製法、処方の変更に関する生物学的同等性試験ガイドライン SUPAC (Scale-up and post approval change guidance for immediate release

products and modified release products) を設定し、EU も製法変更をガイドラインで規定している。しかし、我が国では処方変更に対するガイドラインはあるが、製法変更に関する同等性試験法は確立されていない。

本研究の目的は、経口製剤について、国内の製法変更の実態を調査し、どの種の要因の変更が品質に大きな影響を与えるのかを解明し、適切な同等性試験法を構築することにある。研究は2年間計画で実施する予定で、第1年次は速放性（通常）製剤について検討を行った。欧米の製法変更に関するガイドラインについて比較、検討すると共に、国内製薬企業の製法変更の実態を調査した。また、製法に関連し、加重攪

拌を例にとり、加重等の要因が粒子径分布にどのような影響を与えるか検討した。同等性試験法に関しては、速やかに溶出する医薬品及び難溶性医薬品の *in vitro* 同等性試験について検討した。また、医薬品製造の変更において品質を保証するための変更管理のあり方について検討した。

## B. 研究方法

- 1) 欧米の製法変更に関するガイドラインの比較、検討 FDA 及び EU の製法変更に関する生物学的同等性試験ガイドラインを比較検討した。
- 2) 製法変更に関する国内の実態調査 添加剤、製造条件の変更等に関し、国内製薬会社 10 社に回答を求めた。
- 3) 加重攪拌の条件と粒子径 乳糖、結晶セルロースを試料とした。粉体ストレス攪拌機を用い、10 及び 40 g/cm<sup>2</sup> の加重下で攪拌混合し、個数粒径分布を求めた。
- 4) *in vitro* 同等性試験 ロキソプロフェンナトリウムを試料とし、速放性製剤の *in vitro* 同等性の許容域を検討すると共に、ニフェジピン製剤について溶出試験を行い、難溶性医薬品の溶出試験条件を検討した。
- 5) 変更管理の在り方 製造プロセスと評価法の関わりから変更管理のための重要点を考察すると同時に、製品質リスク、変更管理の運営について考察した。

(倫理面への配慮)

特になし。

## C. 研究結果

- 1) 欧米の製法変更に関するガイドラインの比較、検討 FDA, EU のガイドラインについて調査した結果、FDA のガイドラインは具体性があり、製造上の各要因の変更水準と対応する試験法が明示されているが、製剤機能に影響を与える直接的要因が示されておらず理解し難い点があること、EU のガイドラインは反対に合理性はあるが、具体性に乏しいことが分かった。我が国のガイドラインは両者の利点を取り入れ、国際調和、患者に対するリスク等を考慮し作成すべきであろう。

## 2) 製法変更に関する国内の実態調査

製薬企業に対する質問調査の結果、結合剤など添加剤のメーカー及びグレードの変更が製造現場で広範囲になされており、変更時には、溶出試験、安定性試験などが行われていることが判明した。添加剤のメーカー変更については、品質に影響を与えるケースは限定されているとの回答が多かった。主薬の結晶形、粒度などの溶出性や安定性に対する影響は認識されているが、ガイドラインには適さないとする意見が多かった。バッチサイズの変更については 10 倍の規模を目安とすべきという意見が多かった。また、委受託等の進展により、製造場所の変更については、変更要因として考慮することが望ましく、製造装置については、SUPAC の分類とは一部異なるコンセプトが必要との指摘があった。

3) 加重攪拌の条件と粒子径 乳糖、結晶セルロースを用いて、加重攪拌の加重条件の粒子径に及ぼす影響について検討した結果、10-30 g/cm<sup>2</sup> において 20 μm 以下の粒子数が増大した。この増大は、粉体試料の内部摩擦と密接に関連していると思われる。混合粉体における 20 μm 以下の粒子数は低加重 (10 g/cm<sup>2</sup>) では攪拌時間の影響を受けず一定であったが、高加重 (40 g/cm<sup>2</sup>) では攪拌時間の経過にともなって微細粒子数は減少し、高加重下ではその強い剪断力により微細粒子の凝集が起こることが示唆された。

4) *in vitro* 同等性試験 溶出の速やかな製剤の *in vitro* 許容域について、ロキソプロフェンナトリウムを試料として検討を行った結果、30 分で 80 % 以上、溶出する製剤は、生物学的に著しく非同等となるおそれは少ないことが判明した。また、ニフェジピン製剤をモデル製剤とし、難溶性医薬品の溶出試験について検討を行った結果、複数の条件で溶出試験を実施すれば、生物学的に非同等な製剤を検出し得ることが分かった。

5) 変更管理の在り方 実製造プロセス範囲は開発過程での知見をもとに有効性、安全性、製造性について実験データ・科学

的判断により決められる。規格試験だけでは実製造の製品品質を評価出来ないため製造プロセスの管理データを含めて製品品質は最終評価される。

化学的試験法は、製品評価を直接的に表すのに対し、薬物吸収との関連を評価したい溶出試験では、試験の妥当性を持つ範囲に限られるなど試験結果と製品品質評価が結びづらい場合がある。

変更には変更の動機、1次的な変更点とそれから派生する多数の品質に直接影響を及ぼす2次的な変更点が存在する。

GMPの一般的運営手順（品質管理実験室の運営、市販後安定性試験規則、逸脱に関する手順など）が製品品質に影響を与える可能性は大きい。

#### D. 考察

FDAのSUPACガイドライン、EUのガイドラインを比較、検討したが、EUガイドラインは具体性に乏しく、運用面で行政負担が大きい。我が国のガイドラインは、本体はSUPACガイドラインに倣い具体的に記述し、Q&Aでガイドラインの説明、解釈を加えるのが望ましいと思われる。ガイドラインの国際調和で問題となるのは、FDAが採用しているBiopharmaceutic Classification System (BCS)の採用である。BCSは薬物の性質に関係したものであって製剤的性質とは関係がない、という立場から我が国の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインではBCSを採用してきていない。したがって、本ガイドラインのみでの採用は避けた方が望ましい。

我が国の製法変更に関する実態調査を行った結果、製法変更に伴う品質変化の問題は認識されており、溶出試験で同等性を確認したり、安定性を確かめたりしていることが多いことが分かった。添加剤のグレードの変更に関しては、使用目的、配合量、物性等により製剤機能に与える影響は異なるが、それらを分類して変更レベルを設定するのは困難である、主薬のグレードの変更は、原薬関連のガイドラインで考慮すべき、という意見が製薬企業から出された。

製造現場から出されたその他の主要な意見、即ち、SUPACと可能な限り整合させること、不明瞭な記述をなくすこと、申請および査察体制も考え併せて試験法を作成すること、工程毎の機器分類方法を見直すこと等の点を考慮に入れ、ガイドラインを作成する必要があるだろう。

経口速放性製剤の混合、造粒、打錠工程の変更は、粒度分布などの特性に影響を与え、溶出、バイオアベイラビリティにも影響する。乳糖等を用いた加重攪拌試験で、高加重下では微細粒子が凝集する結果がえられた。このことは、外見的に同一形状、同一容量の混合機でも、操作条件によって、粒子径分布の変化が起こることを示している。したがって、製法、製造工程の変更における同等性の確認は、みかけの変更に応じてなされるのではなく、粒子径分布など、同等性に影響を及ぼす物性の変化と関連しているかどうかを理解した上でなされるべきであろう。

同等性試験に関しては、ロキソプロフェンナトリウム製剤をモデル製剤とし検討した結果、30分で85%以上溶出する製剤は同等とみなしても問題は少ないことが分かった。また、*in vitro*での評価が難しい難溶性医薬品に関しても、ニフェジピンをモデル製剤として検討した結果、複数の試験液、攪拌速度で溶出試験を行えば、非同等な製剤を検出できること、 $t_2$ は鋭敏な評価指標となることが分かった。文献上では、ピロキシカムカプセル剤、塩酸プロプラノール錠等において、処方、製造工程変更があっても、ヒト試験の必要はなく溶出試験で十分という報告がある。したがって、処方が同じで製法のみが変わるという場合は、基本的には溶出試験による同等性の確認のみで大きな問題はないと判断される。

規格の項目及び許容範囲は製造プロセス開発とともに設定されるので、変更においては開発段階での規格の設定根拠の立ち返り検討を要する。薬物吸収においては、溶出試験だけにこだわらず、臨床試験で同等性が言えておれば変更により溶出に差が出てより強い保証になると考えるべ

きである。

変更による品質の経時変化は当初開発データから予測の困難なこともあるので適切な安定性試験が必要である。

変更の運用では製造所変更など1次変更点だけではなく具体的な製品品質に直接影響を与える要因まで考慮したうえで変更を遂行すべきである。また変更管理はGMPの品質保証システムの一部と認識されるべきである。

変更を実施する工場で開発データを把握する上で、研究所(又は他工場)からの十分な技術移転、開発レポートなどの情報が重要となる。

#### E. 結論

- FDAのガイドラインは具体的であるが合理性に問題が残されており、EUのガイドラインはその逆である。我が国のガイドラインは国際調和に配慮し、本体はFDAに倣い具体的なものとし、Q&Aでガイドラインの説明を行うのが望ましい。
- 製法変更に関する実態調査を行った結果、変更の際に、溶出試験、安定性試験を行っているケースが多かった。製造現場から、SUPACとの整合性等の要望があったが、それら意見を考慮し、ガイドラインを作成する必要がある。
- 製造工程等の変更に関しては、同一の加重攪拌機でも条件によって、粒子径分布が変化することが分かった。したがって、製法変更の際は、その変更が粒子径分布など、重要な物性の変化と関連しているかどうかを見極めることが重要である。
- 添加剤のグレードの変更に関しては、粒子径等の変化を伴う場合、同等性の確認が必要である。添加剤は、使用目的、配合量、物性等により製剤機能に与える影響は異なるが、それらを分類して変更レベルを設定するのは困難と思われる。
- 同等性試験に関しては、30分で85%

以上溶出する製剤は生物学的に同等とみなしても問題は少なく、難溶性医薬品の場合、複数の条件の溶出試験で非同等な製剤を検出できると思われる。文献報告なども考え併せると、製法変更の場合、基本的には溶出試験により同等性の確認が可能と思われる。

- 変更管理は規格試験のみからでなく、既存製品が如何に開発され品質保証をされているかに立ち帰り、当該変更を含め全体を再評価して行われるべきである。有効性、安全性を重点に考えれば、固形製剤の変更における重要点は薬物吸収、均一性、分解物であろう。これらの薬剤特有の要因を変更の動機からの1次要因だけでなく品質に直接影響する派生要因をすべて考慮し変更を管理すべきである。開発データの無い状況で、現製造プロセスの許容範囲を超え変更を行うには、薬剤特有要因を中心に基礎データを取り新プロセスを計画・管理する必要がある。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質確保のあり方に関する研究  
- 溶出試験による同等性評価及び欧米の製法変更に関するガイドラインの比較、検討

分担研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

研究要旨 経口製剤の製法に関する同等性試験ガイドラインの作成に向けて、速放性及び難溶性医薬品の in vitro 試験法を検討すると共に、欧米の製法変更に関するガイドラインを比較検討した。in vitro 同等性試験に関しては、パドル法、50rpm の条件の下、30分で 85%以上溶出する製剤は、生物学的に著しく非同等となる可能性は少ないことが判明した。難溶性医薬品の場合、処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインで規定された溶出試験で非同等な製剤を検出可能であること、 $f_2$ による溶出の同等性評価は、製剤間の差を過大評価しやすいが、非同等な製剤を鋭敏に検出できる有用な方法であることが分かった。

製法変更の同等性試験に関しては、EU のガイドラインの規定は妥当性があるが具体性に乏しく、反対に、FDA のガイドラインは具体性はあるが合理性に問題が残されていることが分かった。我が国のガイドラインは、両者の利点を取り入れ、国際調和、患者に対するリスク等を考慮し定めることが重要で、ガイドライン自体は FDA のように具体的なものとし、Q&A でガイドラインの背景説明、解釈を加えるべきであろう。国際調和で問題となる BCS に関しては、本ガイドラインのみでの採用は避けた方が望ましい。

協力研究者

小嶋茂雄	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部主任研究官
鹿庭なほ子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部主任研究官
緒方宏泰	明治薬科大学 薬剤学教授

承認後のスケールアップ、製造機械又は設備等の変更、主薬、添加剤の粒子径、結晶形等の変更であり、それらの変更はバイオアベイラビリティに影響を及ぼすおそれがある。このため、米国 FDA は品質の同等性を確保すべく承認後のスケールアップ、製法、処方の変更に関するガイドライン SUPAC (Scale-up and post approval change guidance for immediate release products and modified release products) を設定し、同等性の確認法、基準を設定している。EU も製法を規定する同様のガイドラインを制定しており、製法に対する同等性試験が整備されていないのは我が国だけである。

本研究の目的は、経口製剤のスケールア

A. 研究目的

医薬品の品質の同等性確保は有効性、安全性を保証する上で重要である。同等性に影響を及ぼすのは処方、製法であるが、処方に関しては既に「処方変更に関する生物学的同等性試験ガイドライン」が完備されている。しかし、製法に関してはガイドラインがない。製法に関して問題となるのは、

ップ、製法変更に対する同等性試験の構築を目指して、*in vitro* 同等性試験法について検討すると同時に、欧米の製法変更に関するガイドラインを比較検討し、我が国のガイドラインの作成方針を確立することにある。

本年度は、速放性(通常)製剤について、*in vitro* 溶出速度の許容域、難溶性医薬品の溶出試験条法について検討を行った。また、USA, EU の製法変更に関する生物学的同等性試験法について比較、検討した。

## B. 研究方法

### 1) 溶出試験による同等性評価

a. 速放性製剤の *in vitro* 同等性の許容域  
バイオアベイラビリティ試験データのある3種のロキソプロフェンナトリウム製剤、即ち顆粒(G)、2種の錠剤(TA, TB)について溶出試験を実施し、どの程度の速さの製剤まで生物学的同等性に問題を生じにくいかが検討した。溶出試験はパドル法で行い、溶出した薬物は吸光度法で測定した。

b. 難溶性医薬品の *in vitro* 同等性試験  
溶出挙動の異なる3種の10mg ニフェジピン製剤について、既に実施された溶出試験データからコンボリューションにより最高血中濃度を予測した。予測には、シミュレーションで得られた薬物動態パラメータの平均値、 $C_0 = 8.8 \mu\text{g/ml}$ ,  $k_{el} = 1.18 \text{ h}^{-1}$  を用いた。また、 $t_2$  は処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、計算した。

2) 製法変更に対する欧米の生物学的同等性試験  
FDA の SUPAC ガイドラインと EU の製法変更に関する生物学的同等性試験ガイドラインを比較、検討した。

3) 我が国の製法変更に対する同等性試験ガイドライン  
欧米の製法変更及び日本の処方変更に対する生物学的同等性試験ガイドラインを参考にして、我が国の製法変更に対する同等性試験ガイドラインの作成方針について検討した。

(倫理面への配慮)

特になし。

## C. 研究結果

### 1) 溶出試験による同等性評価

a. 速放性製剤の *in vitro* 同等性の許容域  
溶出が速やかな医薬品は、溶出速度が多少異なっても生物学的同等性に問題を生じにくいと考えられている。溶出速度がどの程度の早さまで生物学的同等性に問題を生じにくいかが、既にバイオアベイラビリティ試験データのある3種のロキソプロフェンナトリウム製剤について、溶出試験を実施し検討した。パドル法、50rpm の条件で、薬物は製剤Gから瞬時に溶出し、TA, TB からは15分、30分でそれぞれ80%程度溶出した (Fig.1)。バイオアベイラビリティに関しては (Table 1)、3製剤のAUCは同等であったが、 $C_{max}$  は、Gを基準とすると、TA, TB の90%信頼区間の下限値は、通常の生物学的同等性の許容限界である80%を少し下回っていた (Table 2)。これは、製剤Gが消化管内においても非常に速やかに溶出し、吸収されるためと思われる。溶出試験から予測される  $C_{max}$  はいずれも実測値より小さく (Fig. 2)、溶出試験は製剤間の差を過大評価することが分かった。以上の結果より、30分で80%以上、溶出する製剤は、信頼区間で  $C_{max}$  が非同等となる可能性のあるものの、著しく非同等となるおそれは少ないと思われる。

b. 難溶性医薬品の *in vitro* 同等性試験  
溶出試験で評価が難しい医薬品は難溶性医薬品である。処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインで、難溶性医薬品の溶出試験条件は規定されているが、その妥当性は確認はなされていない。そこで、ニフェジピン製剤をモデル製剤とし、生物学的に非同等な製剤を検出できる試験条件、評価法について検討を行った。Fig.3に3種のニフェジピン製剤の溶出試験結果を示した。溶出挙動は水と pH6.8 では異なり、0.1%ポリソルベート 80の添加により、製剤間の溶出速度の差は縮小した。最高血中濃度はTBのみが著しく低く (Fig.4)、この結果は、水、75rpmでの溶出試験結果と対応していた。 $C_{max}$  に関して、溶出試験



からコンボルーションで予測した値と実測値を比較したところ、Table 3 に示したように、水、75rpm で求めた予測値が実測値と最も近かった。Cmax の低い TB に関して、予測値が実測値より低い値を与えた試験条件は、水、100rpm 等、5 条件であった。また、f2 を計算したところ、全ての試験条件で f2 は 50 以下で TB は非同等と判定された。生物学的に同等であった TA も大多数の条件で非同等と判定され、溶出試験はヒト試験以上に感度のよい試験であることが判明した。

## 2) 欧米における製法変更に対する生物学的同等性試験

我が国における製法変更の生物学的同等性試験ガイドラインを作成するに際しては、欧米のガイドラインを参考にし、可能な限り、国際調和を図ることが望ましい。そこで、FDA、EU のガイドラインについて調査した。Table 4 に FDA の SUPAC ガイドラインに関し、成分のグレード、装置等の各変更項目の変更水準と対応する試験法を示した。また、SUPAC で規定されている Case A, B, C の溶出試験を Table 5 に示した。SUPAC の利点、問題点は Table 6 に示した。各要因の変更水準と対応する試験法が具体的に記載されている点は長所であるが、製造場所の変更の例にみられるように、その変更がどの要因と関連し、製剤機能に影響を与えるのか明確な説明がない等の点が問題点としてあげられる。

EU の Committee for Proprietary Medicinal Product (CPMP) が出している "Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (2001)" が示している製法変更と同等性試験を Table 7 に示した。本ガイドラインの特徴は、バイオアベイラビリティに影響を与えるような変更は同等性試験が必要であると述べているのみで、個々の製法の変更について具体的に言及していないことである。そして、溶出試験のみで同等性を確認できる用件を原薬、製剤の性質から述べることを求めている。バッチサイズの変更に関しても基準を定め

ず、試験バッチと実生産バッチについて、pH1 - 6.8 での溶出試験を求めている。CPMP ガイドラインが求めている溶出試験条件、判定法を Table 8 に示した。pH 1-6.8 の試験が基本で、判定に f2 を使用している、15 分で 85%以上、溶出する製剤は同等な製剤として扱う等、SUPAC、日本の処方変更のガイドラインにおける溶出試験と類似点は多い。水を試験液として用いていないことが特徴ともいえる。CPMP ガイドラインは、科学的観点からは受け入れやすいガイドラインであるが、具体性が乏しく、個々の製造要因の変動に対し、それぞれ妥当性を検証しなければならないという問題点を有しており (Table 6)、行政的には負担が大きく我が国に馴染まないガイドラインと思われる。

## 3) 製法変更に対する同等性試験ガイドラインの作成について

ガイドラインは、1) 国際調和、2) 科学的試験、3) コスト・ベネフィット、4) 患者に対するリスク、5) 試験及びガイドラインの簡易化、を考慮し定めることが重要と思われる。上記の検討結果を踏まえるとき、我が国における製法変更に対する同等性試験ガイドラインは、Table 9 に示した方針に従い作成するのが望ましい。医薬品を溶解度、膜透過性から分類する Biopharmaceutics Classification System (BCS) は SUPAC で採用されているが、現在の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインとの整合性を考えるとき、本ガイドラインのみでの採用は避けるのが望ましい。

## D. 考察

1) *in vitro* 同等性試験 溶出が速やかな医薬品は、胃排出過程が律速となるため、生物学的同等性に問題を生じにくいと考えられている。ロキソプロフェンナトリウム製剤をモデル製剤に用い、溶出と生物学的同等性との関連について検討した結果、30 分内で 85 %以上、溶出する製剤は、Cmax が信頼区間で同等とならない可能性はあるものの、著しく非同等になる可能性

は少ないことが分かった。我が国の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインでは、30分で85%以上溶出する製剤は同等とみなしているが、この規定は治療濃度域の狭い医薬品を除いて、妥当と思われる。

難溶性医薬品は *in vitro/in vivo* 相関性が成立しにくく、溶出試験で生物学的同等性が保証し難い医薬品である。ニフェジピン製剤をモデル製剤として、生物学的に非同等な製剤を検出できる *in vitro* の試験条件、評価法について検討を行った結果、水、100rpm 等の条件で、非同等な製剤が識別できることが分かった。また、f2 で溶出の同等性を評価するとき、生物学的に非同等な製剤だけでなく、多くの試験条件で生物学的に同等な製剤も非同等と判定してしまうことが分かった。これは溶出試験がヒト試験に比べ、製剤間の差に鋭敏であることを示すもので、差の過大評価は生産者にとって望ましくないが、溶出試験がヒト試験の代わりに用いることができることを示している。

2) 製法変更に対する同等性試験ガイドラインの作成に関して FDA の SUPAC ガイドライン、EU の CPMP ガイドラインについて得失を比較、検討したところ、CPMP ガイドラインは科学的に理解しやすいが具体性に乏しいこと、反対に、SUPAC ガイドラインは具体的であるが説明不足のあるガイドラインであることが分かった。我が国のガイドラインは、両者の利点を取り入れて作成するのが望ましく、それにはガイドライン自体は SUPAC ガイドラインのように具体的なものとし、Q&A でガイドラインの背景説明、解釈を加えるべきであろう。基本的な作成方針を Table 9 に示したが、国際調和で問題となるのは、BCS の採用である。BCS に関して、我が国は、「BCS は薬物の性質に関係したものであり、生物学的非同等性の原因となる製剤の性質とは関係がない。」という立場をとり、処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインでも BCS を採用しなかった。リスクファクターとして BCS は重要であるかもしれないが、それを採用する

ならば、まず処方変更の同等性試験で採用すべきであり、本ガイドラインでのみの採用は避けた方が望ましいと思われる。

## E. 結論

### 1) *in vitro* 同等性試験

- パドル法、50rpm, 30分で85%以上溶出する製剤は、生物学的に著しく非同等となる可能性は少ない。
- 難溶性医薬品の場合、複数の溶出試験で非同等な製剤を検出できると思われる。f2 による溶出の同等性評価は、非同等な製剤を鋭敏に検出できる有用な方法である。

### 2) 製法変更の同等性試験ガイドライン

- EU の製法変更に対するガイドラインは妥当性があるが具体性に乏しく、FDA のガイドラインは具体的であるが、説明が不足していることが分かった。
- 我が国のガイドラインは、国際調和、患者に対するリスク等を考慮し作成することが重要で、ガイドライン自体は SUPAC のように具体的なものとし、Q&A で説明を加えるべきであろう。BCS に関しては、本ガイドラインでの採用は避けることが望ましい。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

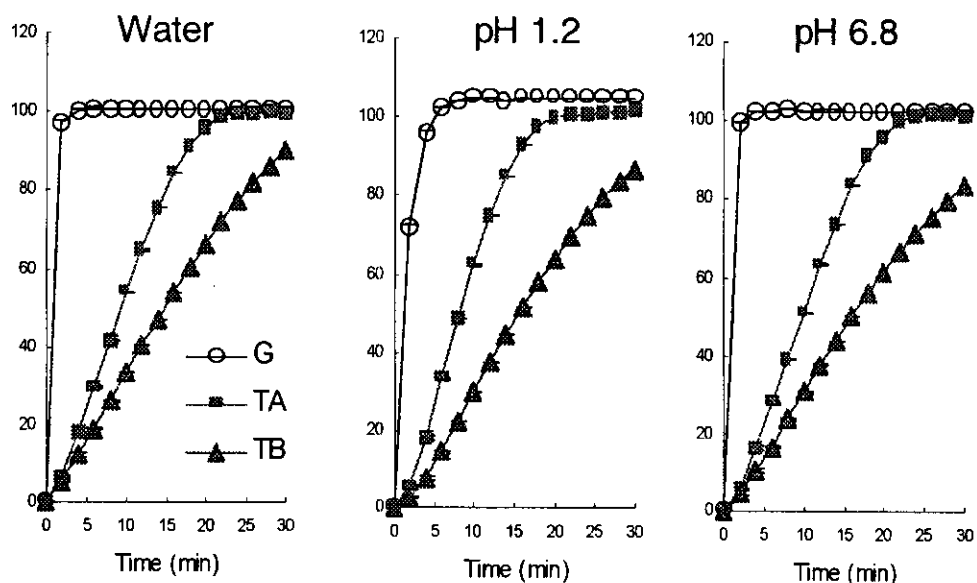


Fig. 1. Dissolution of three products of 68.1 mg sodium loxoprofen by paddle method at 50rpm

Table 1. Pharmacokinetic Parameter for Three Products

	Product		
	G	TA	TB
C <sub>max</sub> , µg/ml	6.16±1.17	5.63±1.51	5.59±1.52
t <sub>max</sub> , h	0.36±0.12	0.52±0.21	0.49±0.19
AUC(0-8h), h.µg/ml	9.94±1.46	10.31±1.39	10.33±1.47
AUC(0-∞), h.µg/ml	10.12±1.52	10.51±1.45	10.52±1.58

Mean ± SE.

Table 2. 90% Confidence Interval (Reference: G)

	Product	
	TA	TB
C <sub>max</sub> (µg/ml)	76.8 - 105.2 (89.9)	76.1 - 104.4 (89.2)
AUC(0-8h)	99.8 - 108.1 (103.8)	105.6 - 108.3 (104)

The figures in parenthesis show the mean ratios

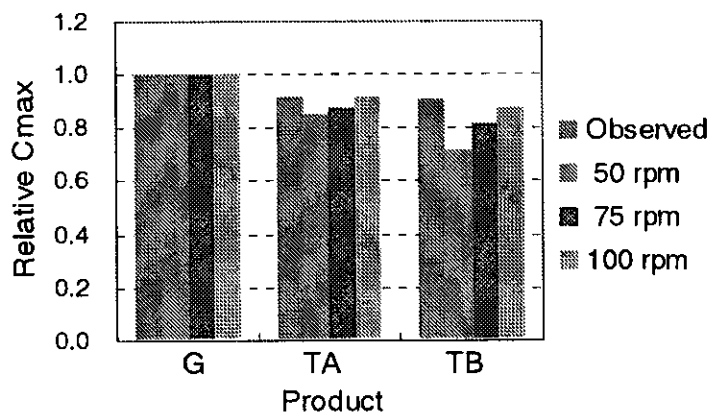


Fig. 2. Relative Cmax observed and predicted from dissolution in water by paddle method

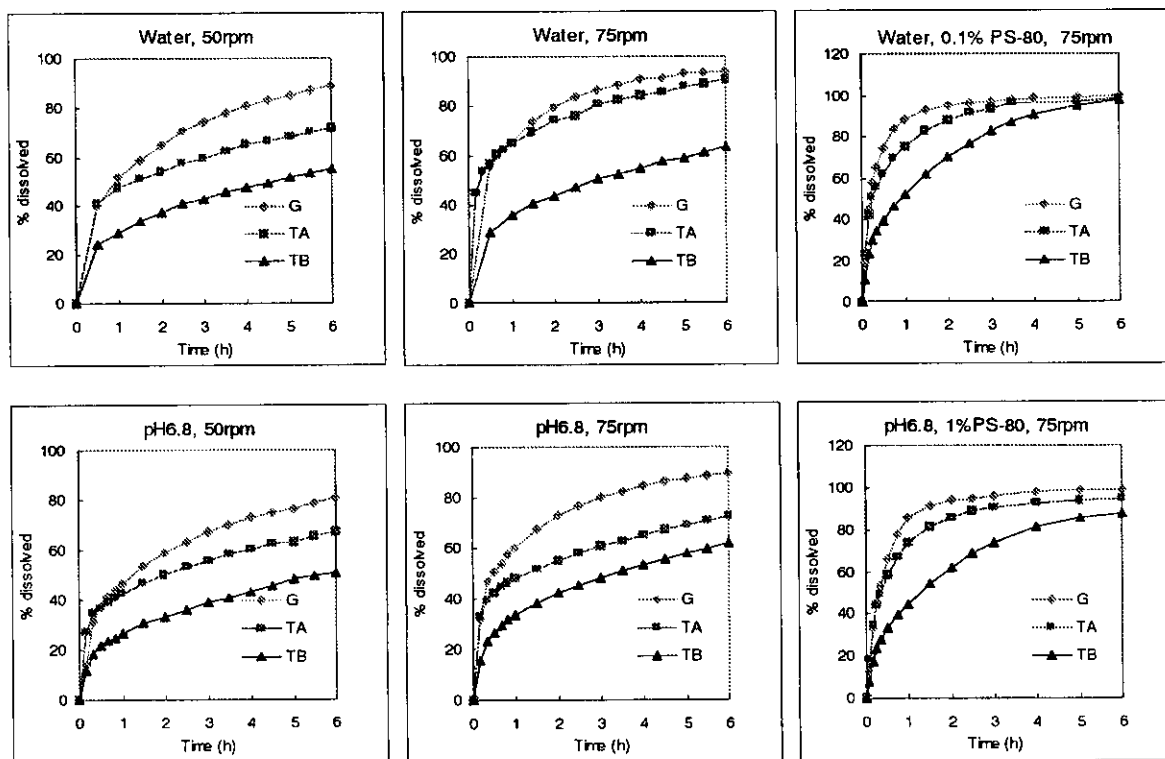


Fig. 3. Dissolution of three products of 10 mg nifedipine by JP paddle method

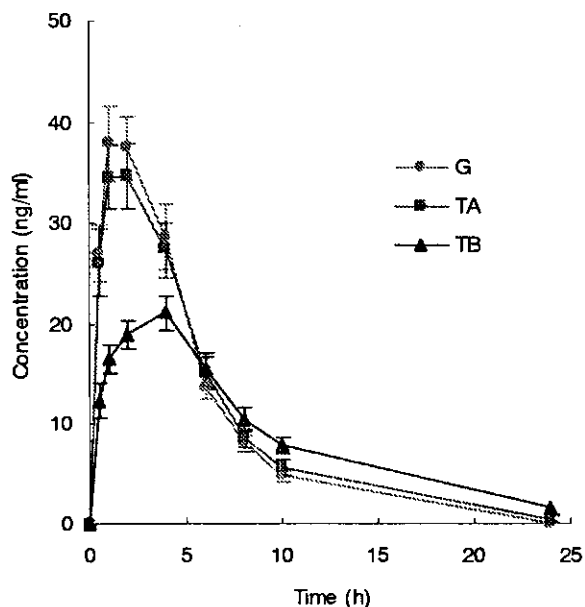


Fig. 2. Plasma concentration of nifedipine (Means±SE)

Table 3. Relative differences in C<sub>max</sub> observed and predicted from dissolution data and f<sub>2</sub> values

	In vitro dissolution			Product			f <sub>2</sub> (Ref: G)	
	Fluid	PS-80	SLS rpm	G	TA	TB	TA	TB
Observed				1.000	0.939	0.523		
Water			50	1.000	0.907	0.569	43.9	26.2
Water			75	1.000	0.992	0.530	65.5	23.8
Water			100	1.000	0.820	0.487	43.8	20.4
Water	0.1		50	1.000	0.671	0.494	39.8	25.2
Water	0.1		75	1.000	0.837	0.627	47.8	24.3
Water	0.1		100	1.000	0.798	0.570	39.4	18.3
Water		0.1	75	1.000	0.809	0.530	35.4	18.1
pH6.8			50	1.000	0.882	0.566	46.2	27.1
pH6.8			75	1.000	0.806	0.568	37.9	26.2
pH6.8			100	1.000	0.737	0.475	32.6	19.9
pH6.8	0.1		50	1.000	0.711	0.475	37.9	21.7
pH6.8	0.1		75	1.000	0.853	0.583	52.1	23.3
pH6.8	0.1		100	1.000	0.803	0.548	35.0	16.6
pH6.8	0.01		50	1.000	0.764	0.429	42.2	22.1

PS-80: polysorbate 80, SLS: sodium lauryl sulfate, NaTC: Sodium Taurocholate

Table 4. SUPAC ガイドラインにおける製法変更の分類と要求される試験

項目	変更水準	内容	同等性試験		安定性試験
			in vitro試験	ヒト試験	
成分	レベル 1	製剤の品質、挙動にほとんど影響を与えない変更(該当例なし)	規格への適合		長期(1バッチ)
	レベル 2	製剤の品質、挙動に著しい影響を与えるかもしれない変更(添加剤のグレード(Avicel PH102 → Avicel PH200)の変更)	BCSIに基づくCase A, B, Cの試験		長期(1バッチ)、3ヶ月加速(1バッチ)
	レベル 3	製剤の品質、挙動に著しい影響を与えるであろう変更(溶出試験の基準に適合しない変更)			長期(1バッチ)、3ヶ月加速(1又は3バッチ)*
場所	レベル 1	単一の施設内の場所の変更(同一装置、SOP、環境、管理、作業員)	規格への適合		
	レベル 2	隣接敷地内、区画間の場所の変更(同一装置、SOP、環境、管理、作業員)	規格への適合		長期(1バッチ)
	レベル 3	異なった敷地への変更(同一装置、SOP、環境、管理)	Case B		長期(1バッチ)、3ヶ月加速(1又は3バッチ)*
バッチサイズ	レベル 1	バイオバッチ、パイロットバッチの $\leq 10$ 倍の変更(a) 製造機械の様式、作動原理は同じ、2) SOP、処方、管理、製法は同じ、c) GMPに従った製造。)	規格への適合		長期(1バッチ)
	レベル 2	バイオバッチ、パイロットバッチの $> 10$ 倍の変更(a) 製造機械の様式、作動原理は同じ、2) SOP、処方は同じ、c) GMPに従った製造。)	Case B		長期(1バッチ)、3ヶ月加速(1バッチ)
装置	レベル 1	1) 原料を移動させるための装置の自動化あるいは機械化、2) 容量は異なっても構わないが、様式、作動原理は同じ別の装置への変更	規格への適合		長期(1バッチ)
	レベル 2	様式、作動原理が異なる装置への変更	Case C		長期(1バッチ)、3ヶ月加速(1又は3バッチ)*
製造工程	レベル 1	申請あるいはバリデーションの範囲内の混合時間、操作スピードの変更	規格への適合		
	レベル 2	申請あるいはバリデーションの範囲外の混合時間、操作スピードの変更	Case B		長期(1バッチ)
	レベル 3	湿式造粒から乾式直打等の製造工程のタイプの変更	Case B	必要	長期(1バッチ)、3ヶ月加速(1又は3バッチ)*

\* 十分な情報がある場合は1バッチで、ない場合は3バッチ

Table 5. SUPAC ガイドラインにおける溶出試験

	試験条件	例数 <sup>a)</sup>	サンプリング <sup>b)</sup>	適合
Case A	0.1N HCl, (パドル 50rpm、バスケット 100rpm)	12	15 min	$Q \geq 85\%$
Case B	規格試験の条件	12	15, 30, 45, 60, 120 min	$f2 \geq 50$
Case C	水、0.1N HCl, pH 4.5, 6.5, 7.5	12	15, 30, 45, 60, 120 min	$f2 \geq 50$

a) USP に規定されていない場合。b) 15 分間隔を推奨。

Table 6. SUPAC 及び CPMP ガイドラインの利点と問題点

## 1. SUPAC-IR

### 利点

- 各要因の変更レベル、対応する試験法が具体的に規定されており、基準が明確で、裁量の余地が少なく、我が国に適用しやすいガイドライン。

### 問題点

- 成分の変更に関しては、製剤の品質、挙動に影響を与えるか、与えないかを基準にレベル分けしているが、他は（場所、装置等）基準が明確にされていない。
- 変更レベルが同一でも、変更項目によって要求される試験が異なるため（例えば、成分、場所、バッチサイズレベル 2 の変更）、基準として分かりにくい。
- 変更項目が製法面から分類されているが、以下の例に示すように、それらの変更はどの要因に関連し、製剤機能に影響を及ぼすが説明がないため理解しにくい。
  - 場所の変更は、何を変え、製剤機能に影響を与えるのか？
  - 成分のグレードの変更といっても、問題となるのは物性グレード（粒子径、結晶形、密度）であり、他は問題とならないのでは？
  - バッチサイズに関して、10 倍を基準に分類する理由。

## 2. CPMP ガイダンス

### 利点

- 合理性のあるガイドライン。

### 問題点

- 具体性が乏しく、運用が難しい。
- 妥当性の説明と評価が必要で、行政側の負担が大きい。

Table 7. CPMP ガイドラインにおける製法変更と要求される試験

	同等性試験	
	溶出試験*	ヒト試験
試験バッチと実生産バッチ	pH 1 – 6.8の3種の試験液 (pHの影響がなければ2種)	溶出が異なる場合、必要
バイオアベイラビリティに影響 を与えるような製法の変更	pH 1 – 6.8の3種の試験液 (pHの影響がなければ2種)	溶出が異なる場合、必要

\* 溶出試験のみで同等性を確認する場合は、以下の事項について妥当性を述べる

a) 原薬の性質

- 作用、副作用上のリスク（血中濃度の厳密なコントロールの必要性の有無）
- 生物学的非同等性のリスク（非同等の実例の有無）
- 溶解度（溶解度の高い場合は、他の項目でリスクが無ければヒト試験は通常、不要。結晶多形、粒子径には注意が必要。高含量製剤の薬物が pH 1-8 (1.2, 4.6, 6.8) の 250ml に溶解する場合、溶解度は高いとして扱う）
- 薬物動態（線形で完全に吸収される膜透過性が高い薬物は、バイオアベイラビリティ上の問題が少ない）

b) 製剤的性質

- 溶出が速い（pH 1-8 (1.2, 4.6, 6.8) で溶出プロファイルが同じ。15 min で 85% 以上、溶出する場合は、同じとみなす）。
- 添加物（PK に影響しないと思われる場合）。
- 製法（原薬の物理化学的性質、特に、結晶多形、粒子径に関連して、製法が適切であること）

Table 8. CPMP ガイドラインにおける溶出試験

	試験条件	例数	サンプリング	適合
溶出が速い	pH 1.0, 4.6, 6.8 (or 8.0)	12	15 min	溶出率 $\geq$ 85%
その他	pH 1.0, 4.6, 6.8 (or 8.0)	12	ゼロを含まない3点以上 (85%を超える点は、1点以下)	1) $f_2 \geq 50$ 又他の適当な方法 2) SD < 10% (1点目を除く)



Table 9. 我が国の経口製剤（通常製剤）の製法変更に関する生物学的同等性試験ガイドラインの作成方針

- 
- 1) 国際調和
    - SUPAC-IR, CPMP ガイドラインとできるだけ整合させる。
  - 2) 科学的試験
    - 変更レベルは、製剤機能に影響を及ぼす程度を基準に定める。
  - 3) コスト・ベネフィット
    - 比較的、よく行われるマイナーな製法の変更、成分のグレードの変更は、基本的に溶出試験で同等性を確認する（ヒト試験不要）。
  - 4) 患者に対するリスク
    - 要求される溶出試験、ヒト試験は、処方変更のガイドラインと整合性を図り、各医薬品のリスク（薬効、溶出試験による評価の信頼性）を考慮に入れて定める。BCS は、現時点では採用しない。
    - 希にしか行われぬ著しい変更（湿式から乾式直打）に対しては、基本的にヒト試験で生物学的同等性を確認する（特に、治療濃度域の狭い医薬品、難溶性医薬品）。
    - 安定性試験はデータの提出は求めないとしても、要求事項に加える。
  - 5) 簡易化
    - 変更レベルと要求される試験は、項目が違ってなるべく対応させる。
    - 溶出規格に適合することの確認だけで十分と考えられる変更は、ガイドラインで取り上げない。
    - 解説的な事項は Q&A に記載する。
-

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響および品質確保の  
あり方に関する研究

ガイドライン策定のための基礎的調査

分担研究者	山本 恵司	千葉大学大学院薬学研究院
協力研究者	村主 教行	塩野義製薬株式会社 生産技術研究所
	酒井 康行	中外製薬株式会社 製薬技術研究所

**研究要旨** 医薬品の製造方法（組成を含む）を承認後に変更した場合の変更管理に関するガイドラインの制定が世界的に進められている。医薬品は変更が行われても治療学的な品質は同等でなければならず、日本においても組成以外の変更を行った場合のガイドラインを設ける必要がある。本研究では、製薬会社を対象として、医薬品の品質に対して機能別に処方成分の質的変更（供給メーカー、グレードの変更等）や製造方法の変更が及ぼす影響を調査した。その結果、例えば、ステアリン酸マグネシウムやヒドロキシプロピルセルロースなどについて上記変更を行うと製剤品質に影響する可能性が高く、溶出試験、安定性試験等各種試験により品質の同等性が確認されていた。また、製造場所、スケール、装置/工程の変更について今後ガイドラインを策定する際に勘案すべき点が示された。

キーワード： 質的な変更、日本版 SUPAC、溶出試験、安定性試験、ガイドライン

A. 研究目的

医薬品に関するレギュレーションの国際調和が進められている。米国では、申請書に記載した組成/成分、製造方法（場所/装置/工程/スケール）について、承認後にこれらを変更した場合に変更内容のレベルを定め、それぞれのレベル毎に製剤の生物学的同等性/安定性に関する変更管理をどのようにすべきかを示したガイダンス（SUPAC-IR/MR）が発行されている。我が国においても、剤形や組成/成分を（量的に）変更した場合には、SUPAC にならぬ変更内容のレベルを定めそれぞれのレベル毎に生物学的同等性を含めた品質が変わっていないことを示せる試験を、ガイドライン等にて定めてきた。SUPAC にあるように例えば添加剤のグレード、ある

いは製造方法を質的に変更した場合にも品質が大きく変わる可能性がある。

これらの変更は、これまで GMP 上の変更管理として取り扱われてきたが、これらの変更についても、SUPAC にならぬ、日本でも変更内容のレベルを定めそれぞれのレベル毎に品質が変わっていないことを示せる試験をガイドラインとして定めることは極めて望ましい。そこで、本研究では SUPAC では不十分な記載に止まっている事例の調査を行い、より我が国に適したガイドラインとするために必要な事項の調査研究を行った。

B. 研究方法

米国 FDA の発行した SUPAC-IR に基づき添加剤、主薬の変更、製造条件の変更、その際の現状での対応方法など質問事項を検討し

た。その後、国内製薬会社10社に、アンケート形式の質問書を送付し、回答を求め集計を行った。全ての依頼した製薬会社から回答を得た。発送、集計は平成13年12月から平成14年2月にかけて行われた。

### C. 研究結果

#### 1) 添加剤、主薬のグレードの変更

添加剤の変更要因として、製品品質の改良、供給側の事情、経済的理由等があり、賦形剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤など広範な添加剤のメーカー・グレードが変更されている状況が判明した。具体的には、乳糖、HPC、HPMC、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、カプセルなどがあげられ、変更時には、溶出試験、加速安定性試験、長期安定性試験などが行われている。添加剤のメーカー変更の事例についてはSUPAC本文では述べられてはいない。添加剤のメーカー変更が品質に影響を与えるケースは限定されているとの回答が多かった。主薬の結晶形、結晶化度、粒度、溶媒和などは主薬の溶出性や安定性に影響を及ぼす可能性が認識されている。また、主薬の特性によって影響の仕方が変化してしまうことから、主薬の性質別に考えることが重要との指摘があった。しかし、主薬については、SUPACにおいて規定がなく国際的基準としてはガイドラインには適さないとする意見が多かった。

#### 2) スケールアップ、スケールダウン

バッチサイズの変更については10倍の規模を目安として検討することが妥当であるとする意見が多かった。バッチサイズ変更時に、装置が変更されるケース、処方・製法が変更されるケース等が考えられ、こうした場合についてガイドラインに述べられることが妥当との意見が多数であった。

#### 3) 製造場所、製造装置の変更

製造場所の変更の考え方は従来我が国では重視されていなかったが、委受託等の進展により今後国際調和の観点から考慮することが望ましいと考えられた。製造装置について米国で行われている分類方法の適否についても調査を行った。米国での分類とは一部異なるコンセプトが必要との指摘があり、工程毎の機器分類方法についての根本的」な議論が今後の課題と考えられた。

### D、E 考察および結論

#### (1)日本版 SUPAC について：

- ① 日本版 SUPAC 制定に関しては異論ないが、申請および査察体制もセットで論議すべきと考える。
- ② あくまで Post Approval に限定する。
- ③ SUPAC と可能な限り変更レベル・評価方法を合わせ、ダブルスタンダードとしない。ただし、SUPAC には不明瞭な記述部分が非常に多く、これらを明確化する必要はある (Q&A による内容の整備)。
- ④ また、製造場所の変更 (レベル3) の前提として、各都道府県の査察レベルの統一が必要と考える。

(2) Clinical batch の定義を明確にして誤解を生じないようにする必要がある。

(Clinical batch は Phase III に使用する batch を意味していると思うが、Phase I から含まれると受け取られないよう定義を明確にした方がよい)

(3) 変更の区分よりも変更に伴う評価の要求内容の方が問題である。今回のアンケートは区分のみであるが、変更に伴う評価の要求内容を議論することがより重要である。

(4) 添加剤の変更の場合、各添加剤の使用目的、配合量、物性、水溶性の程度等により製剤機能に与える影響は大きく異なる。しかし實際上、添加剤全てについての物性の分類・評価は極めて困難であり、ガイドラインでの規定にはなじまないと考えられる。

(5) 主薬のグレードの変更については、原薬関連のガイドラインにおいて考慮されることが妥当と考えられる。

#### F 健康危険情報

なし。

#### G 研究発表

なし。

#### H 知的財産権の出願・登録状況

なし。

速放性経口製剤日本版SUPAC作成の  
ためのアンケート集計結果