

20021015

厚生労働科学研究費補助金

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14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 青柳 伸男

平成15(2003)年 4月

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. 通常製剤及び腸溶性製剤の製法変更に関する生物学的同等性ガイドライン案の作成及び徐放性製剤に対する同等性試験法の検討 青柳伸男	6
(資料1) 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	
(資料2) Guideline (Draft) for Bioequivalence Studies for Changes in Manufacturing of Oral Solid Dosage Forms: Conventional and Enteric Coated Products	
(資料3) 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のQ & A案	
(資料4) 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原案	
(資料5) 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(Ver.1.00)への東薬工/大薬協のコメント	
(資料6) ガイドライン案 Ver.2 についての東薬工・大薬協 製剤研究委員会の意見	
(資料7) 日薬連 GMP 委員会から頂いたご意見	
(資料8) 日本版 SUPC-IR ガイドライン(案)	
(資料9) FDA SUPAC-IR ガイドライン	
(資料10) 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についての東薬工・大薬協製剤研究委員会の意見とQ & A	
(資料11) JPAC-IR 案及びQ & Aに関する意見	
2. 医薬品の品質に及ぼす添加剤の物理化学的性質の影響： 粉碎時に添加剤の水分含量が医薬品粒子径に与える効果 山本恵司	17
3. 製造装置及び製造工程の変更管理 園部 尚	22
(資料1) 変更管理記録	
4. 修飾型放出経口固形剤 (Modified Release) の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	26
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
IV. 研究成果の刊行物・別冊	52

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 FDAにおける製法変更のガイドライン運用の実態を調査の上、昨年度の研究成果を基に、通常製剤及び腸溶性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案（邦文版及び英文版）とQ&Aを作成した。

また、徐放性製剤についてもガイドラインを作成すべく検討を行った。製剤の品質に及ぼす添加剤の性質の影響を、難溶性医薬品 ONO-8713 と β -シクロデキストリン（CD）との混合粉碎において検討を行い、系中の水分含量及び添加剤の混合割合が微粒子形成に影響することを明らかとした。添加剤を変更する際、水分含量にも注意を払う必要がある。また、*in vitro/in vivo* 相関性について検討を行い、相関性があっても溶出試験をヒト生物学的同等性試験の代替に使用するのとは簡単でないことを明らかとした。一方、医薬品製造における変更は管理サイクルに則って実施されなければならない。変更のうち管理できるのは、予想できる「変更」だけである。「変更」のためには標準となる手順書が必要で、管理手順を検討し、実務モデルを作成した。製造変更の影響は、特に固形製剤に大きな影響を与えることから、昨年度は即放性固形剤の製造変更を検討したが、本年度は修飾型放出経口固形剤を対象に、設計機能に基づいた評価と製品品質リスクを考え、変更管理のための重要点、変更管理について検討を行った。修飾型放出経口固形剤の製法変更の重要点は放出制御に関する機能であり、機能の評価方法は設計段階において十分に検討され、変更の評価に対して利用されるべきである。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すべてを考慮し、変更を管理すべきである。そして、FDAの製法変更の徐放性製剤ガイドライン（SUPAC-MR）を検討の上、我が国におけるガイドライン原案を作成した。本案については十分な検討がなされておらず、更なる検討が必要である。

本研究で作成された上記ガイドライン案は、製法を規定したCTDの承認審査、委託製造が増えるであろう改訂薬事法の下で重要な役割を果たすと思われる。今後の重要な課題はガイドラインの国際調和である。

キーワード： 製法、変更、経口製剤、生物学的同等性、溶出試験、GMP

分担研究者	
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 薬品製造工学講座 教授
森川 馨	国立医薬品食品衛生研究所 化学物質情報部 部長

A. 研究目的

品質の同等性確保は有効性、安全性を保證する上で重要であり、米国FDAはスケールアップ及び承認後の製法、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 も製法変更に対する生物学的同等性試験法をガイドラインで規定している。しかし、我が国では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、どの種の変更に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。

今年度は、昨年度の研究成果に立って、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を確立すべく、SUPACの運用実態を調査し、具体的なガイドライン作りを行うと同時に、ガイドラインの適正運用を目指して、Q&Aの作成も行った。更に、SUPAC-MR を検討の上、徐放性製剤の製法変更に対する生物学的同等性試験ガイドライン原案の作成を行った。

一方、添加剤の性質が製品の品質、単位操作の効率に影響を及ぼすことが知られている。そこで難溶性のONO-8713 をモデル薬物とし、 β -シクロデキストリン (CD) との混合粉碎において、微粒子形成に与えるCDの水分量の効果を検討した。

また、医薬品の製法変更に際し、どのような管理システムを構築すれば、有効性・安全性に係わる品質を損なうことがないかを検討した。

修飾型放出経口固形剤の製造変更については、設計した製品品質を保証するための製造及び品質管理における重要点を事例に基づいて検討すると共に、変更管理のあり方について考察した。

B. 研究方法

1) FDAにおけるSUPACガイドライン運用の実態を調査した。そのSUPACを参考に、国内企業側から意見を収集し、討議を重ねながら生物学的同等性試験ガイドラインを作成した。また、ガイドラインの適正運用を目指してQ&Aを作成した。

2) SUPAC-MRを参考に、徐放性製剤の製法変更に対する生物学的同等性試験ガイドライン案の作成を検討した。また、*in vitro/in vivo* 相関性に基づく生物学的

同等性評価法について検討した。

3) 難水溶性薬物のONO-8713を水分含量が異なるCDと様々なモル比で混合粉碎し、粒度分布を測定すると共に、薬物微粒子の割合を求めた。

4) 医薬品製造メーカーによって100%管理される閉鎖系における変更管理を対象とした。変更管理を管理サイクルに従って行うことを試みた。さらに検討結果に基づき、実際の医薬品製造に即した変更管理手順書(SOP)モデルを作成した。

5) 修飾型放出経口固形剤について、変更管理のための重要点、変更管理について検討すると共に、修飾型放出経口固形剤としての設計機能に基づいた評価と製品の品質リスクについて考察した。更に、変更管理と評価法を、具体的な事例を取り上げて検討した。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

1) 経口固形剤(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 FDAにおけるSUPACの運用実態を調査した結果、難溶性医薬品に対して最小限濃度の界面活性剤の添加を認めていること、溶出試験とバイオアベイラビリティの相関性(IVIVC)に基づき溶出試験のみで製法変更を認めた例はほとんどないことなどが明らかとなった。この実態を踏まえ、そして昨年度の研究成果を基に討議を重ねて、製法の変更を3水準に分け、対応する生物学的同等性試験、安定性試験を定めた通常製剤及び腸溶性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案を作成した。更に、本ガイドラインの適正運用を図るべく、企業側から寄せられた多数のコメントを基に、ガイドラインの目的、変更水準、溶出試験による同等性確認法等を解説したQ&Aを作成した。

2) 経口固形剤(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 *in vitro-in vivo* 相関性(IVIVC)に基づいて溶出試験がヒト試験の代わりに使用で

きるかどうか検討し、相関性から生物学的に同等な溶出試験の条件、許容域を決めることは難しいことを明らかとした。次いで、SUPAC-MR について検討を行い、それを参考に徐放性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原案を作成した。しかしながら、本案については検討が十分でなく、更なる改善が必要と思われる。

3) 混合粉碎における CD 中の水分量の影響 難水溶性薬物の ONO-8713 と CD を、様々な水分量下で混合粉碎を行ったところ、 $0.8\mu\text{m}$ 以下の微粒子量は水分量の増加に伴って増大し、系中の水分量が約 12%の時に微粒子量が最大となった。また、水分量の増加に伴う CD の再結晶化が認められ、CD が 10.5 水和物を形成しうる水分量付近において最大約 50%の薬物が微粒子化することがわかった。微粒子形成における CD 含量の影響を検討したところ、CD 含量の増加に伴い微粒子量も増加し、混合比 5:1、水分量 12%において最大約 90%の薬物の微粒子化が認められた。

4) 変更管理手順

リスクの評価：変更に伴うリスクについて、事前に十分評価しておく必要がある。

変更内容の審査：変更の技術的可能性を評価し、審査結果は変更依頼書に添付する。

変更実施計画書：変更に関連する行為に考察を加え記録する。実施に際しては変更関連実施記録書に記載する。製造方法・装置など、変更内容に番号を付し、実施責任者と変更完了確認者の職位・氏名を記録する。製造の試運転：変更後の方法と基準で試運転を行い、機能を確認し、試運転記録をとって保管する。

訓練教育：装置の運転者と製造責任者は変更後の製法について教育訓練を受ける。実施した訓練は記録に残す。

製法の実地運用：変更した製法で運用し、一定の観察期間を設け、工程の安定性などを評価する。

予期しない変更：品質の欠陥が発見された場合、作業者の安全性を損なう場合など、異常発生報告書を作成し、変更内容を変更

実施記録書に記録する。回顧的に計画的変更プロセスを適用する。

5) 5) 修飾型放出経口固形剤の変更管理と品質保証

修飾型放出経口固形剤における変更管理のゴールは、既成製品と同程度の十分な科学的品質保証をすると共に、既成製品との同等性を示すことである。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、この点は即放性製剤と共通するところである。異なる点は、修飾型放出経口剤では、機能のずれを管理する必要があり、溶出性だけでなく、拡散、膜透過性等の薬物放出機構を評価できる試験法、場合によっては製剤の付着性、浮遊性を評価できる試験法の開発が重要となる。これらの評価法は、変更管理において積極的に利用されるべきである。また、修飾型放出経口剤の製法上の変動要因は製剤の種類によって異なる。それを考慮し、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。

D. 考察

我が国にはこれまで製法変更に対し、何ら品質の同等性を規定する試験法が定められていなかったが、本研究の目的は、経口製剤に対して、製剤の品質に影響を与える要因を明らかにし、生物学的同等性試験法案を構築することにある。

添加剤の性質が製品の品質、単位操作の効率に影響を及ぼすことが知られている。本研究の混合粉碎において、CD の水分含量が薬物微粒子の形成に関与していることが明らかとなった。高水分量下では CD の再結晶化により粉碎効率が低下するが、水は粒子同士の摩擦を減少させ、粉碎効率を上昇させているものと考えられた。水分量が少ない条件下では、薬物粒子の凝集がおこり、微粒子が形成されないと推察された。また、表面電位の測定結果から、混合粉碎では薬物粒子表面をシクロデキスト

リンが被覆して、微粒子を安定化している可能性も示唆された。

変更管理に関し、研究結果に実務的な考察を加え、変更管理に関する次の標準手順書モデルを作成した。医薬品製造における変更管理の標準手順書は、変更目的（医薬品の製造と品質管理に影響を与える可能性のあるすべての変更を適切に記述する）、適用範囲（製造や品質管理に影響を与える可能性のある変更）、適用対象（変更の発議者、審査担当者、承認者、実行者）、職務権限（変更発議者、システムの管理者、審査責任者、品質保証責任者）、変更の手順（変更の発議、審査、審査員、変更実施）から成る。

修飾型放出経口固形剤の変更管理と品質保証について検討を行い、修飾型放出経口剤では、通常製剤と異なり、機能性が賦与されているので機能のずれを適切に管理、評価する必要があることを示した。製剤設計段階において、それぞれの放出機構を理解した上で、溶出性だけでなく、膜厚、膜孔径、拡散、膜透過性等の放出機構を評価できる試験法、付着性、浮遊性の製剤ではそれらを評価できる試験法を開発しておくことが重要である。品質に逸脱を生じた場合は、当該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、製法、品質の全体を再評価して製法を改善すべきであろう。そして、製法変更の際は、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。

研究の主目的である製法変更のガイドラインの作成に関しては、SUPACの運用実態を調査の上、昨年度の研究成果に立ち、国内企業から多くの意見を収集し、更に討議を重ねて、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の最終案を完成させた。また、ガイドライン運用の適正化を図るべく、Q&Aも作成した。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原案は、FDAのSUPAC-MRを検討の上、それを参考にして作成した。しかしながら、本ガイドライ

ン原案は未だ国内企業の製造工程を把握した上での十分な検討がなされておらず、更なる検討が不可欠である。これらガイドラインの作成にあたって、研究開始時は、その重要性がよく認識されていなかったように思われる。しかし、薬事法が改定され、販売承認への移行が明確になった今、医薬品の委託製造は大幅に増えると予想される。また、製法の重要要因の特定、製法変更の際の同等性の確認を求めるCTDは実行が間近である。このように大きな変革をなしつつある薬事行政の下で、製法変更を規定した本ガイドライン案は極めて重要な役割を果たすと思われる。今後の重要な課題は、難問が横たわるが、ガイドラインの国際調和である。

E. 結論

- 混合粉碎過程中的の水分量が微粒子形成に及ぼす影響を明らかにするため、 β -シクロデキストリンと難溶性薬物ONO-8713を用いて検討した結果、薬物微粒子の生成割合は混合粉碎過程中的の水分量と添加剤の混合割合に依存し、水分量には最適値が存在することがわかった。添加剤を変更する際、粒度、結晶形だけでなく、水分含量の相違にも注意を払う必要がある。
- 医薬品製造における変更は、管理サイクルに則って実施されなければならないが、変更のうち管理できるのは、予想できる変更だけである。変更のためには標準となる手順書が必要で、実際におこなうべき管理手順を検討し、実務モデルを作成した。
- 修飾型放出経口固形剤を対象に、設計機能に基づいた評価と製品品質リスクを考え、変更管理のための重要点、変更管理について考察した。修飾型放出経口固形剤の製法変更の重要点は放出制御に関する機能であり、機能の評価方法は設計段階において十分に検討され、変更の評価に対して利用されるべきである。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。

- in vitro/in vivo 相関性について検討を行い、相関性に基づいて生物学的に同等な溶出試験の条件、許容域を決めることは難しいことを明らかとした。
- FDA における製法変更のガイドラインの運用実態を調査の上、変更水準を3段階に分けた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 Q&A 案を作成した。
- SUPAC-MR を検討の上、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原案を作成した。しかしながら、本案については検討が不十分で更なる検討が必要とされる。
- 本研究で作成された上記ガイドライン案は、製法を規定した CTD 承認申請、委託製造が増えるであろう改正薬事法の下で、極めて重要な役割を果たすと思われる。今後の重要な課題は、これらガイドラインの国際調和である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) M.Morihara, N.Aoyagi, N.Kaniwa, N.Katori and S.Kojima, Hydrodynamic flows around tablets in Different Pharmacopeial dissolution tests, Drug Dev. Ind. Pharm., 28 (6), 656-662 (2002) .

2. 学会発表

- 1) 園部 尚, 医薬品製造における変更管理, 日本薬学会第123年会, 2003.
- 2) 青柳伸男、香取典子、伊豆津健一、小嶋茂雄, 溶出試験の変動要因: ピーカー間の溶出速度の差, 日本薬学会第123年会, 2003.

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：
- 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性ガイドライン案の検討

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 経口固形製剤の製法変更に関する同等性試験ガイドラインの作成に向けて、FDAにおける製法変更のガイドラインを運用の実態を調査した。その結果、難溶性医薬品に対して最小限濃度の界面活性剤の添加を認めていること、in vitro/in vivo 相関性 (IVIVC) に基づく溶出試験のみで製法変更を認めた例はほとんど無いなど、意外な事実が明らかとなった。また、溶出の同等の判定はほとんど12に従っていることも判明した。この運用実態、そして昨年度の研究成果を基に、製法の変更水準を3段階に分けた「通常製剤及び腸溶性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案」を確立した。更に、本ガイドラインの適正運用を図るべく、ガイドラインの目的、変更水準、試験法等を解説したQ&Aを作成した。一方、徐放性製剤の製法変更に関する同等性試験に関しては、IVIVCに基づいて溶出試験がヒト試験の代わりに使用できるかどうか、インドメタシンについて検討し、相関性から生物学的に同等な溶出試験の条件、許容域を決めることは難しいことを示した。また、FDAの徐放性製剤の製法変更に関するガイドライン (SUPAC-MR) を検討の上、我が国の徐放性製剤に関するガイドライン原案を作成した。しかしながら、本案については検討が十分でなく、更なる改善が必要とされる。

本研究で作成された上記ガイドライン案は、製法を規定してCTD承認申請、委託製造が増えるであろう改正薬事法の下で、極めて重要な役割を果たすと思われる。今後の重要な課題は、これらガイドラインの国際調和である。

キーワード: 製法、変更、経口製剤、生物学的同等性、溶出試験、ガイドライン

協力研究者	
小嶋茂雄	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長
鹿庭なほ子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第三室長
緒方宏泰	明治薬科大学 薬剤学教授
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

性を保証する上で重要である。品質の恒常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、スケールアップ、製造機械、設備、製造工程、製造場所の変更、そして主薬又は添加剤の粒子径、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

A. 研究目的
医薬品の品質の恒常性確保は有効性、安全

and post approval change guidance for immediate release products and modified release products) を設定し、同等性試験法を示している。EU も製法変更を規定する同様のガイドラインを制定しており、製法に対する試験法、基準が設けら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ップ、製法変更に対する同等性試験の構築を目指して、欧米の製法変更に関するガイドラインを比較検討すると共に、我が国の製法変更の実態を調査し、更に *in vitro* 同等性試験法の適用について検討を行い、我が国の製法変更に対するガイドライン案を作成することにある。昨年度は、速放性（通常）製剤について、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、検討すると共に、*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。

今年度は、前年度の研究成果に立って、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を確立すべく、SUPAC の運用実態を調査し、具体的なガイドライン作りに着手した。関連して、同ガイドラインの適正運用を目指して、Q&A の作成も行った。ガイドラインの最終案（日本語版、英語版）を資料 1, 2 に、Q&A 案を資料 3 に示す。また、SUPAC-MR の変更水準と試験法等について検討を行い、それを基に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原案（資料 4）の作成を行った。

B. 研究方法

- 1) SUPAC の運用実態の調査 SUPAC ガイドラインの作成及び運用に関与している責任者と面談し、SUPAC 作成の経緯、SUPAC の運用の実態を調査した。
- 2) 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作成 SUPAC-IR ガイドラインを参考に、生物学的同等性試験ガイドラインを作成した。作成に際しては、国内企業から意見を収集し、ガイドラインに反映すると共に、適正運用

を目指して、Q&A を作成した。

3) 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原案 *in vitro*-*in vivo* 相関性 (IVIVC) に基づいて溶出試験がヒト試験の代わりに使用できるかどうか、インドメタシンの報告データを用いて検討した。また、SUPAC-MR を検討し、徐放性製剤の製法変更に対する生物学的同等性試験ガイドライン原案の作成を行った。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

1) SUPAC の運用の実態

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、既に SUPAC を作成し、豊富なデータを有している FDA で SUPAC が実際、どのように運用されているか、調べておくことが大切である。そこで、SUPAC 作成の経緯、SUPAC 運用の実態を調査した結果、下記の事項が明らかになった（資料 5 参照）。

- a) 変更水準の基準：SUPAC の各項目の中で表現に違いはあるが、レベル 1 と 2 は、製法変更の品質に及ぼす影響の程度を基準としている。
- b) スケールアップ：10 倍までのスケールアップをレベル 1 としたのは、製法が同じである限り、生物学的に非同等となった例は過去になかったことによる。
- c) 添加剤のグレードの変更：全てレベル 2 としたのは化学的理由（不純物、安定性の問題）による。添加量が少ない、機能性がない添加剤は生物薬剤学的にはレベル 1 でもよいかもしれない。
- d) 製造場所の変更：懸念される直接的要因は、作業員の変更、環境（温度、湿度）の変化である。
- e) 複数の要因の同時変更：ケースバイケースであるが、機械を変更しても溶出が変わらず、製造工程を変更しても溶出が変わらないというデータがあ

れば、両方共、変更してもレベル2で差し支えないという判断も可能である。

- f) In vitro/in vivo 相関性 (IVIVC) : SUPAC では、IVIVC があればヒト試験の代わりに溶出試験が使用できると記載されているが、実際にそれで承認された例はほとんどない。
- g) 要因毎に異なる溶出試験 : 同じレベル2でも、場所の変更は規格試験、10倍以上のバッチサイズの変更はケースBの溶出試験と異なるのは、バッチサイズの方がより大きな変更と考えられるためである。
- h) レベル1の溶出試験規格への適合 : レベル1の変更はマイナーで品質の変化は起こりにくいと考えられることから規格の適合だけでよしとした。
- i) f2の使用 : ほとんどはf2により溶出の同等性を判定しているが、溶出のばらつきが大きくf2が基準以下となってしまう場合は、適切な方法で統計的に有意差がないことが示されれば、溶出で同等と扱っている。また、先発品は開発時のin vitro, in vivo データから、f2が基準以下でも開発時のデータから同等性を認められることがあるが、そのようなデータがない後発品は全てf2で判定する。
- j) 徐放性製剤の重要要因 : SUPAC-MR では、レベル2の製造装置の変更で、何が重要な装置か検討することと述べているが、重要な装置でない変更でもレベル2を適用する。

2) 経口固形製剤 (通常製剤, 腸溶性製剤) の生物学的同等性試験ガイドライン
昨年度の研究成果を基に、SUPAC-MR ガイドライン、国内企業から寄せられた多くの意見 (資料6-12参照) を参考にしながら、研究班で討議を重ね、経口固形製剤 (通常製剤, 腸溶性製剤) の生物学的同等性試験ガイドライン案を作成した。最終案を資料1に示した (国際化に対応すべく英文版も作成した, 資料2)。また、ガイド

ラインの適切な運用を図るため、企業側から寄せられた意見を参考に研究班が作成したQ&A案を資料3に示した。本ガイドラインの主要な論点をTable1に要約した。ガイドラインの目的は、臨床試験で有効性、安全性が確認された製剤の品質の恒常性を、製法が変更されても維持することであり、それを中心に据えて最終案を完成させた。

3) 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原案

a) in vitro-in vivo 相関性と溶出試験
FDA の徐放性製剤の製法変更に関するガイドライン (SUPAC-MR) は、in vitro-in vivo 相関性 (IVIVC) があれば溶出試験をヒト生物学的同等性試験の代わりに使用できると述べている。一見、受け入れやすい考えであるが、in vitro-in vivo 相関性に基づく溶出試験の同等性評価には多くの問題が残されていると思われる。検討の結果、以下のことが明らかとなった。
被験者の選択 : 経口製剤の場合、消化管内での溶出は胃液酸度等の生理学的要因の影響を受ける。しかし、生理学的要因には個体差があるため、バイオアベイラビリティは被験者間 (例えば、正常胃酸と低胃酸被験者間) で異なる可能性がある。IVIVCをどの被験者で検討すべきか、基準を定める必要がある。

IVIVC と生物学的同等性 : IVIVC ではレベルAの相関、即ちin vitro とin vivo の溶出が重なり合う相関が最も優れていると考えられている。しかし、レベルAの相関がみられたからといって、溶出試験の結果から生物学的同等性を判定するのは簡単でない。Fig. 1に3種のインドメタシン製剤のin vitro 溶出とin vivo 吸収曲線を示した。in vivo 吸収曲線はpH6.5の溶出試験と重なり合っており、3種の製剤のin vitro 溶出率、in vivo 吸収率は一つの直線上に並び、レベルAの相関がみられた (Fig. 2)。pH6.5の溶出試験データからコンボルーションにより予測される血中濃度曲線と実測平均血中濃度を Fig. 3に示した。両

者は類似した曲線を示している。両者の C_{max} の関係を Fig. 4 に示した。Fig. 4 には最も高い C_{max} を示した製剤を基準にした場合の生物学的同等性の下限値(80 % 相当の値)を点線で、それと回帰直線が交差する点を矢印で示してある。このような相関データから、どのような予測 C_{max} を与える製剤まで生物学的に同等な製剤と判断できるのであろうか？平均 C_{max} が矢印の点に相当する製剤まで許容できないことはばらつきを考えれば明らかである。生物学的同等性試験では C_{max} の信頼区間で同等性が判定されるが、IVIVC は回帰直線を示しているだけで、そこから C_{max} のばらつきを加味して予測 C_{max} の許容域を決めることは困難である。その許容域が決まらなければ許容できる *in vitro* 溶出が決まらない。

更に、考慮しなければならないのは、レベル A の相関性が成立する溶出試験条件と生物学的同等性が予測できる溶出試験条件は必ずしも一致しないということである。レベル A の相関性では通例、Fig. 3 に示したような平均血中濃度曲線が用いられるが、生物学的同等性試験で使用される C_{max} は、個々の被験者の平均 C_{max} であり、それは平均血中濃度上の C_{max} とは一致しない。実例を Table 2 に示した。予測 C_{max} と実測平均 C_{max} との一致度は、生物学的に非同等な GA に関しては、水での溶出試験の方が pH6.5 での溶出試験より高い。

このように、IVIVC から生物学的同等性を判断することは容易でなく、IVIVC を基に溶出試験をヒト生物学的同等性試験の代替に使用できるとする考え方には難がある。

b) SUPAC-MR ガイドラインの特徴

徐放性製剤は通常製剤と異なり、薬物の溶出性を意図的に調整する徐放化剤が使用され、徐放化の製造工程が製造に加わる。これを考慮し、FDA の徐放性製剤の製法変更ガイドライン (SUPAC-MR) では、徐放化に関与する添加剤、重要製造工程及び装置の検討を求めている。しかしながら、

製法の変更水準はそれとは無関係に定めている。この考えは理解し難く、徐放化に関与する添加剤、製造工程及び装置の変更は他の変更比べ、溶出性に及ぼす影響が大きいので変更水準が大きいと考える方が合理的である。また、添加剤の物性の変更は徐放化に関係なく全てレベル 2 の変更とし、治療濃度域が狭い医薬品に対してのみ、ヒト生物学的同等性試験を求めている点も理解し難い。

SUPAC-MR ガイドラインは腸溶性製剤も包括している。製剤の溶出を意図的に変えた複雑な製剤は、徐放性であれ腸溶性であれ、通常製剤とは区別して取り扱う必要があるという考えによるものであろう。

b) 我が国のガイドライン原案

上記の SUPAC ガイドラインの長所、短所を踏まえ、我が国のガイドライン原案を作成した(資料4)。徐放性製剤の製造規模、場所の変更にあつては、これらの変更と薬物の溶出性との間で交互作用が起きる可能性は低く、通常製剤と同様の方法で変更前後の生物学的同等性を確認できると思われることから、SUPAC-MR と変更水準を一致させた。しかし、徐放化剤の物性の変更は、製剤の品質に対して大きな影響を及ぼす可能性があることから、他の添加物の物性の変更よりも一段上、すなわち、レベル3の変更とした。これは SUPAC-MR と異なる。一方、徐放化の製造工程又は装置の変更を、通常製剤の場合より一段上のレベルの変更として取り扱うべきかどうかは、更なる検討が必要であるが、ガイドライン原案では、通常製剤と同様の変更水準とした。なお、本ガイドライン原案は作成しただけで十分な議論はされていない。更なる検討を行い改善する必要がある。

D. 考察

我が国にはこれまで製法変更に対し、何ら品質の同等性を規定する試験法が定められていなかったが、本研究の目的は、経口製剤の製法変更に対する生物学的同等性試験法案を構築することにある。今年度は、昨年度の研究成果に立ち、先ず通常製剤及

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作りを行った。作成の過程で、SUPAC-IRより厳しすぎる、行政手続きはどうか等、多くのコメント、疑問点が企業側から寄せられた。FDAにおけるSUPACの運用実態を調査し、討議を繰り返し、最終的なガイドライン案（日本語版、英語版）を完成させた。また、寄せられたコメントを参考に、同ガイドラインの適正運用を図るべく、Q&Aを作成した。

研究開始時は、薬事法の改定を想定しておらず、製造承認の下で本ガイドラインが運用されると考えていた。しかし、薬事法が改定され、製造販売承認への移行が明確になった今、委託製造は大幅に増えると予想される。また、CTDが発効すれば、製法の重要要因の特定、製法変更の生物学的同等性の確認は必須となる。作成された本ガイドラインは改訂薬事法、そしてCTDにおいて重要な役割を果たすと思われる。その意味で本研究を2年前に開始したことは正しい判断で、上記ガイドライン案が確立されていなかったら、我が国のCTDに従った承認審査、改正薬事法の下での製法変更に大きな支障を来すことは間違いない。

徐放性製剤の製法変更に関するガイドラインも国際調和に配慮して作成しなければならないが、SUPAC-MRとの整合性で問題になるのは、溶出試験の活用である。SUPAC-MRは、IVIVCがあれば溶出試験をヒト試験の代わりに使用できると述べている。これは受け入れやすい考えのように見えるが、*in vitro-in vivo* 相関性に基づく溶出試験の同等性評価には多くの問題が残されているように思われことから、問題点について検討した。その結果、IVIVCは相関する回帰直線を示すが、それを基に許容できる溶出試験条件、基準を示すことは難しいことが分かった。IVIVCがあれば溶出試験を代替試験として使用できるという概念を、わが国の徐放性製剤のガイドラインに導入することは避けるべきであろう。

IVIVCを除いて、徐放性製剤の製法変更に対する同等性試験ガイドライン原案は、FDAのSUPAC-MRの長所、短所に配慮の上、できるだけ整合性を図るようにして作成した。本ガイドライン原案では、徐放化に関する装置、製造工程の変更水準はSUPAC-MRに合わせ、徐放化剤の変更はSUPAC-MRより一段上としたが、原案は未だ十分な議論、検討がなされておらず、変更水準、試験法について更なる検討が不可欠である。

我が国においては、徐放性製剤の承認申請書において徐放化に関与する添加剤、重要製造工程、装置が明記されていないものが多い（CTDが発効すれば、それらは明記されるようになると思われる）。従って、既承認の徐放性製剤においては、徐放化剤を特定できない場合、全ての添加剤を放出制御に関与しているとみなし、取り扱う必要があるであろう。

腸溶性製剤は、腸溶化のための特別な添加剤が使用されている。腸溶化剤の物性の変更及び製法の変更は、製剤の溶出性に少なからぬ影響を及ぼすので、本来ならば、徐放化剤と同様、他の添加物の変更とは区別して取り扱うべきで、SUPAC-MRは腸溶性製剤を含めている。しかし、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインとの整合性、及び、腸溶性製剤は胃内（低pH）での溶出抵抗性と腸（中性付近）における溶出性とを独立して評価できることから、腸溶性製剤は本ガイドラインには含めず、本研究班でまとめた「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」に含めることとした。

近年、医薬品産業の国際化が進み、海外で製造された医薬品が国内へ輸入されるケースや、国内で製造された医薬品が海外へ輸出するケースが増えつつある。平成15年4月施行の改正薬事法では、「製造販売承認」制度が導入され、承認書上は製造と輸入の区別がなくなり、外国製造業者については製造所ごとに製造施設の認定が行われるようになる。また、「製造業許可」

から「製造販売業許可」へ移行するため、承認取得者は製造を完全に外部へ委託することができるようになり、今後は委託製造への切り替えが増加すると予想される。

このような医薬品産業の環境変化の中、製法変更に対する試験法、基準のガイドラインは、医薬品の品質を統一し、試験の重複を避けるために、SUPACなどの海外のガイドラインと整合させることが望ましい。今後、本ガイドライン案の実施に向けた検討が行われる中で、外国のガイドラインとの整合性は重要な課題の一つである。

E. 結論

- FDAにおける製法変更の生物学的同等性試験ガイドラインの運用実態を調査の上、前年度の研究成果に基づき、製法の変更水準を3段階に分けた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を完成させた（国際化に対応すべく英文版も作成した）。また、同ガイドライン案の適正運用を図るべく、Q&A案も完成させた。
- FDAのSUPAC-MRはIVIVCがあれば溶出試験をヒト試験の代わりに使用できると述べているが、IVIVCに基づいて生物学的に同等な溶出試験の条件、許容域を決めることは難しく、IVIVCがあったからといって溶出試験をヒト生物学的同等性試験の代替に使用するのとは簡単でないことが明らかとなった。
- SUPAC-MRの長所、短所を検討の上、変更水準を3段階に分けた徐放性製

剤の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン原案を作成した。しかしながら、本案については十分な検討がなされておらず、更なる改善が必要と思われる。

- 本研究で作成された上記ガイドライン案は、製法を規定したCTDの承認審査、委託製造が増えるであろう改訂薬事法の下で重要な役割を果たすと思われる。今後の重要な課題は、ガイドラインの国際調和である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) M.Morihara, N.Aoyagi, N.Kaniwa, N.Katori and S.Kojima, Hydrodynamic flows around tablets in Different Pharmacopeial dissolution tests, Drug Dev. Ind. Pharm., 28 (6), 656-662 (2002) .

2. 学会発表

- 1) 青柳伸男、香取典子、伊豆津健一、小嶋茂雄、溶出試験の変動要因：ピーカー間の溶出速度の差、日本薬学会第123年会、2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. 通常製剤の製法変更の生物学的同等性試験の主要な論点

<p>a. 製法変更の基準とすべき製剤 有効性、安全性が確認された臨床試験ロットの品質を維持することが重要であり、品質の基準は臨床試験ロットにおくべきである。しかし、製法変更を繰り返し、最終的に製法を元の臨床試験ロットに戻した場合、基準を臨床試験ロットにおくと製法変更がなかったものとなってしまう。したがって、ロットサイズ以外の製法変更の基準は、変更前の製剤におくのが望ましい。</p>
<p>b. 重要な変更要因の特定 装置、製造工程等の変更において、何が軽微で何が重要な変更であるかは、各医薬品、製剤毎に異なるもので一律には決めがたい。製法上の重要要因は、当該医薬品の開発、製造に携わる者が最もよく把握している筈である。例えば、添加剤の物性（粒度、結晶形）の変更は全てレベル2になっているが、添加剤の使用量が少ない場合、また単なる賦形剤の場合、開発段階のデータ等から、レベル2に相当しない変更と判断できるのであれば変更レベルを下げるができる。</p>
<p>c. 製造規模の変更 スケールアップは製剤の品質に影響を及ぼし得るもので、その影響は医薬品、製剤の性質によって異なる。マイナーな変更を一律に 10 倍以内と規定することには問題がある。しかし、FDA では過去の実績に基づいて 10 倍までの変更を品質に影響を与える可能性が少ないと判断している。その判断を尊重し、10 倍までの変更を通例、マイナーな変更として取り扱うことを Q&A に記載するが、ガイドラインには製造規模を明記せず、マイナーな変更の原則（品質にほとんど影響を与えない製造規模の変更）を記載する。</p>
<p>d. 複数の要因の同時変更 それぞれの変更が相互に影響し大きな変更になる可能性があるが、各変更内容ごとにレベルを評価し、要因間に相互作用がないと判断できれば、評価した変更水準の中の最も高い水準を選択しても問題がないであろう。また、溶出試験による同等性の評価を厳密にしておけば、仮に変更水準の判断に誤りがあったとしても生物学的同等性に重大な支障を来す可能性は少ない。</p>
<p>e. 変更の繰り返し 変更を繰り返した場合、臨床試験ロットと品質がかけ離れていく可能性がある。しかしながら、過去の一連の製法変更に関する全てのデータ（製法変更の内容、同等性試験データ）を評価することにより、品質の変化を一定範囲に制限することは可能である。</p>
<p>f. 複数条件の溶出試験の必要性 レベル1及び一部のレベル2の変更に対し、SUPAC は規格の試験条件の溶出試験しか要求していない。製法変更しても溶出特性が変化しないという裏付けがあればその試験条件のみで十分である。しかし、その裏付けがない場合、他の試験条件で溶出性が変化する可能性がある。患者に対するリスク、生物学的同等性の保証を考えたとき、複数の試験条件で溶出特性が変化しないことを確認しておくことが望ましい。</p>

Table 1. (続き)

<p>g. 溶出プロファイル比較の必要性</p> <p>マイナーな製法変更に対し、SUPAC は溶出試験規格の適合のみで同等としている。製法変更しても溶出プロファイルが変化しないという前提があれば、溶出試験規格の適合のみで十分で、国際調和の観点からもそれが望ましい。しかし、その前提は成立するとは限らず、製法変更に伴う患者へのリスク、生物学的同等性の保証を考えたとき、製法変更しても溶出プロファイルが変化しないことを確認しておく方が望ましい。また、溶出試験による同等性の確認が厳密であるならば、仮に製法の変更レベルの選択、判断に誤りがあったとしても、生物学的同等性に問題を起こすことは避けられる。</p>
<p>h. 安定性試験</p> <p>我が国では一部変更でも長期安定性試験が要求されている訳ではなく、GMP でも必須事項となっていない。しかし、諸外国では GMP で実生産品の安定性をモニターすることが求められている。製法変更した場合、溶出などの安定性が変化する可能性があるため、安定性のモニターは重要である。ガイドライン案では安定性試験と記載しているが、レベル1 及びレベル2 の安定性試験は安定性をモニターすればよく、承認申請で求められるような安定性試験はメジャーな製法変更の場合にのみ必要とされる。</p>
<p>i. 製法の変更手続き</p> <p>承認申請書に製法が記載されていない現在、製法の変更は GMP で扱われる。国際共通化資料 (CTD) が機能し、行政の対応法も整備されたら、レベル2 までの変更は簡易な変更手続きで済ませられるようになるであろう。いずれにせよ、変更の妥当性は製薬会社が担保しておくべきものである。</p>

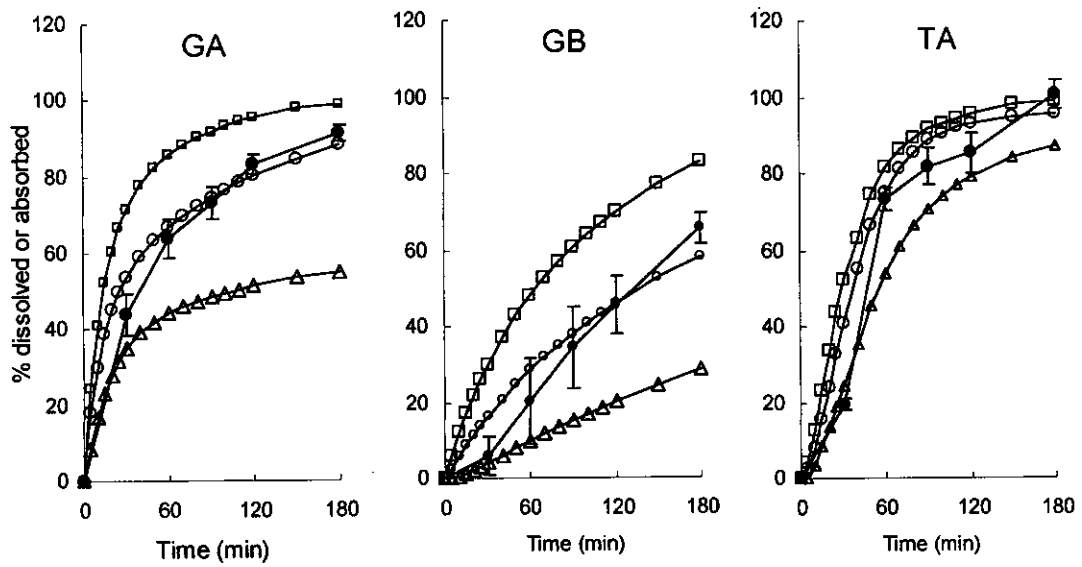


Fig. 1. In vivo absorptions (●) of indomethacin from three products and their in vitro dissolutions at pH 6.8 (□), pH6.5 (○) and water (△) by paddle method at 50 rpm.

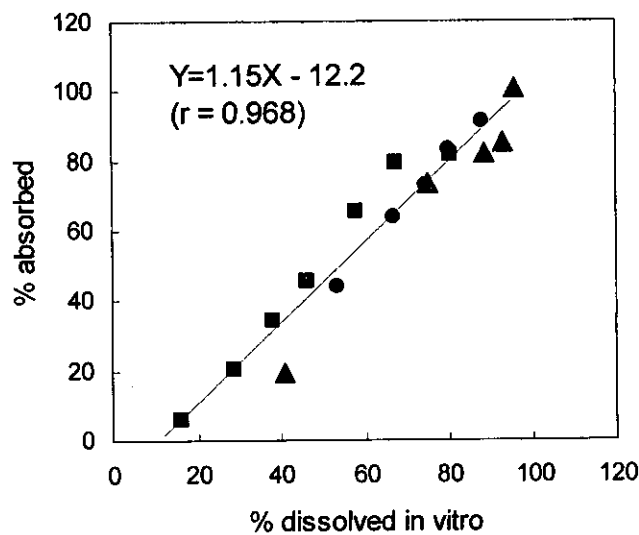


Fig. 2. Relation between mean in vivo absorption and in vitro dissolution at pH 6.5 at 50 rpm by paddle method for three products, GA (●), GB (▲) and TA (■).

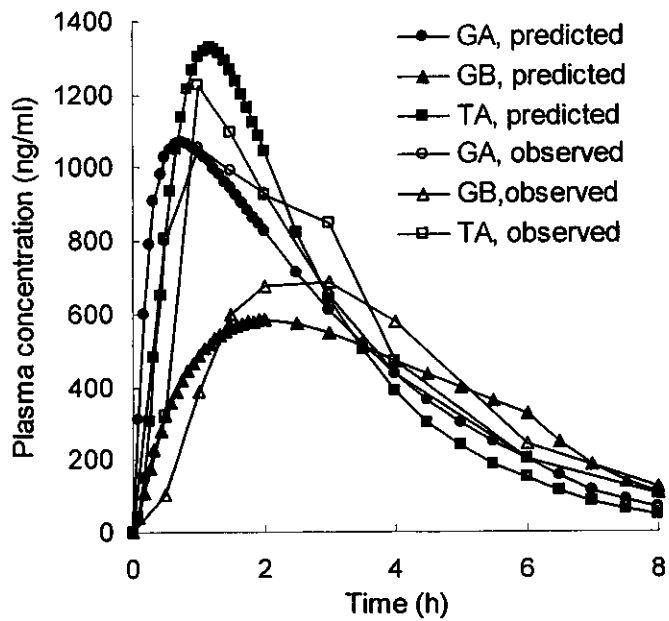


Fig. 3. Observed and predicted plasma concentrations curves from in vitro data by paddle method at pH6.5 at 50 rpm.

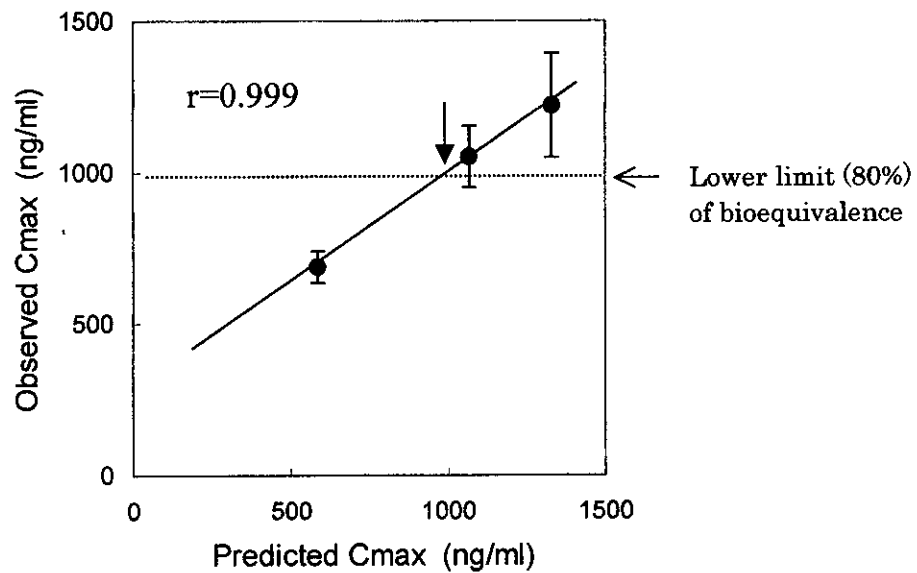


Fig. 4. Correlation between Cmax observed and Cmax predicted from in vitro data by paddle method at pH6.5 at 50 rpm.

Table 2. Prediction of Relative Cmax values by convolution from in vitro data (Reference : TA)

			Product		
			TA	GA	GB
Observed value			1.00	0.70	0.55
Predicted value					
Paddle	pH 6.8	50 rpm	1.00	1.01	0.62
		75 rpm	1.00	1.01	0.65
		100 rpm	1.00	0.98	0.65
	pH 6.5	50 rpm	1.00	0.80	0.44
		75 rpm	1.00	0.89	0.48
		100 rpm	1.00	0.84	0.50
	Water	50 rpm	1.00	0.67	0.30
		75 rpm	1.00	0.59	0.20
		100 rpm	1.00	0.59	0.20
Basket	pH 6.5	50 rpm	1.00	0.87	0.53
		100 rpm	1.00	0.87	0.46
FTC ^{a)}	pH 6.5	2 ml/min	1.00	0.90	0.59
		8 ml/min	1.00	0.93	0.61
		50 ml/min	1.00	0.94	0.58

a) Flow through cell method.

資料 1

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て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モニターを実施する。

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

製法変更後の製剤で、実生産におけるロットサイズで製造されたもの。但し、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. 第V項. 3. 3)による。

第3章 製法の変更水準と要求される試験