

1. 製法の変更水準

製法の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

別表参照。

生物学的同等性試験による製法変更前の製剤と変更後の製剤が同等であることの確認結果並びに安定性のモニター結果については、適切に保管管理する。

レベル1

- 生物学的同等性試験

- 1) 溶出試験

規格及び試験方法に設定された溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格に適合することを確認する。溶出試験の妥当性が確認されていない場合あるいは溶出規格が設定されていない場合、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第3章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第5章の(1)及び(2)に従い溶出挙動の同等性の判定を行う。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、規格の溶出試験条件のみで同等性を判定できる。

- 2) ヒト試験

溶出挙動が同等と判定されなかった場合、難溶性医薬品で妥当な理由のもとで界面活性剤を添加した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ヒトで生物学的同等性試験を行う。但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

- 安定性試験

- 長期（1ロット）。

レベル2

- 生物学的同等性試験

- 1) 溶出試験：

溶出試験規格の妥当性が確認されている場合は規格試験条件で溶出試験を行い、その他の場合は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第3章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第5章の(1)及び(2)に従い溶出挙動の同等性の判定を行う。

2) ヒト試験

溶出挙動が同等と判定されなかった場合、難溶性医薬品で妥当な理由のもとで界面活性剤を添加した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ヒトで生物学的同等性試験を行う。但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

- 安定性試験

長期（1ロット）、加速（3ヶ月、1ロット）。

レベル3

- 生物学的同等性試験

治療濃度域が広い医薬品で、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第3章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第5章に示す判定基準により溶出が同等と判定される場合、または他の妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。その他は、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。

安定性試験

長期（3ロット）、加速（3ヶ月、3ロット）。但し、妥当な理由がある場合、例えば製造ロットが少ない場合などにおいては、必ずしも3ロットを必要としない。

別表. 製法の変更水準と要求される試験

変更水準	項目	変更内容	同等性試験 ^{a)}	安定性試験
レベル 1 (軽微な変更)	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	1) 溶出試験規格の妥当性が確認されている場合: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プロファイルの同等性 3) その他:後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出プロファイルの同等性 ^{b)}	長期 (1ロット)
	場所	製造場所の移動(装置, SOP, 環境, 管理が同じで, 教育, 訓練のシステムが同じ作業員)		
	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 ^{c)} (中程度の変更)	成分の物性	成分組成は変わらないが, 結晶形, 粒度等の物性が異なる原薬, 添加剤への変更	1) 溶出試験規格の妥当性が確認されている場合:規格試験条件で溶出プロファイルの同等性 2) その他:後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出プロファイルの同等性 ^{b)}	長期 (1ロット) 加速 (3ヶ月, 1ロット)
	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。 1)製造機械の様式, 作動原理は同じ 2) 類似の SOP, 処方は同じ		
	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(同じ型式の装置で, 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)	場所, 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	ヒト生物学的同等性試験。但し, 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%以上溶出し, 溶出の同等性が確認された場合を除く。	長期 ^{d)} (3ロット) 加速 ^{d)} (3ヶ月, 3ロット)

a) 溶出試験で同等性が確認できない場合, 後発医薬品のガイドラインに従ってヒト生物学的同等性試験を行う。但し, 妥当な理由があればヒト試験は不要。

b) 但し, 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。

- c) 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。
- d) 製造ロットが少ない等の場合、必ずしも3ロットを必要としない。

資料2

Guideline (Draft) for Bioequivalence Studies for Changes in Manufacturing of Oral Solid Dosage Forms: Conventional and Enteric Coated Products

Index

Section 1: Introduction

Section 2: Terminology

Section 3: Level of change in manufacturing and test required

1. Level of change in manufacturing

2. Test

Table 1. Level of manufacturing change and required test

Section 1. Introduction

This guideline describes the procedures of bioequivalence studies for the changes in manufacturing of conventional and enteric coated solid oral dosage forms. Manufacturing process changes should be conducted based upon not only by the product specifications, but also by the pharmaceutical and process development data. All quality attributes potentially impacted by the changes should be evaluated. In vitro or in vivo equivalence tests for manufacturing changes should be carried out according to the procedures described in this guideline. However, if the bioequivalence can be justified based on the dissolution and bioavailability data obtained during the development of dosage forms, it is unnecessary to follow the procedure of this guideline for manufacturing change. The stability of all post-changed products should be monitored according to the guideline.

Sections 2. Terminology

Clinical lot: The lot for which therapeutic efficacy and safety were established by clinical trials or bioequivalence was demonstrated by human studies.

Reference product: The clinical lot or the lot prior to manufacturing change which should be selected from among three marketed lots. The reference product should show intermediate in vitro dissolution among the three lots under the most discriminative condition, where the difference in dissolution between the fastest and slowest lots is the largest. The dissolution tests should be performed using 6 units, by the paddle method at 50 rpm according to the Guideline for Bioequivalence Studies of Generic products (Sec.3.A.V.3.3). When the drug solubility is too low to perform the dissolution test even at 1% polysorbate 80, the test fluid used in the specification test may be employed.

Test product: Post-changed products which should be, in principle, manufactured in an production scale. However, the lot of smaller scale manufactured by the proposed commercial processes may be used for stability tests if the stability is rechecked using the post-change lot of production scale.

Products containing low solubility drugs: See the definition in the Guideline for Bioequivalence Studies of Generic products (Sec.3.A.V.3.3).

Sections 3. Level of manufacturing change and required test

1. Level of manufacturing change

Levels of manufacturing changes are defined as follows, the details of which are shown in Table 1.

Level 1 : The changes which unlikely give impacts on the quality of pharmaceutical dosage forms, where should be justified.

Level 2 : The changes which may give impacts on the quality of pharmaceutical dosage forms.

Level 3 : The changes which will give significant impacts on the quality of pharmaceutical dosage forms.

2. Test (see Table 1)

In vitro and in vivo equivalence data and stability data should be suitably retained in each manufacture or laboratory.

Level 1

A. Bioequivalence test

1) Dissolution test

If rational dissolution specifications are established, the specification test should be performed to confirm that test products meet the requirement.

When dissolution specifications are not rationally established, or when there is no dissolution specification, dissolution tests should be carried out under multiple conditions according to the Guideline for Bioequivalence Studies of Generic products (Sec.3.V.) where the use of surfactants for containing low solubility drugs with narrow therapeutic ranges should be avoided and the concentration of surfactants for those with non-narrow therapeutic ranges should not exceed the maximum concentration specified in the Guideline unless justified. If the specification test is most discriminative among multiple conditions, the test can be employed instead of multiple dissolution tests. The equivalence in dissolution should be judged according the Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms (Section V. (1) and (2)).

2) Human test

If test and reference products are not equivalent in dissolution, or if the dissolution test for products containing low solubility drugs with narrow therapeutic ranges or those with non-narrow therapeutic ranges can not be done because of the limited use of surfactants without justification, bioequivalence tests should be performed according to the guideline for bioequivalence studies of generic products. However, the human study will be exempted if appropriately justified.

B. Stability test

Long term test (1 lot).

Level 2

A. Bioequivalence test

1) Dissolution test

When dissolution specifications are rationally established, the dissolution test can be performed under the condition. In other cases, dissolution tests should be carried out under multiple conditions according to the Guideline for Bioequivalence Studies of Generic products (Sec.3.V.) where the use of surfactants for containing low solubility

drugs with narrow therapeutic ranges should be avoided and the concentration of surfactants for those with non-narrow therapeutic ranges should not exceed the maximum concentration specified in the Guideline unless justified. The equivalence in dissolution should be judged according to the Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms (Section V. (1) and (2)).

2) Human test

If test and reference products are not equivalent in dissolution, or if the dissolution test for products containing low solubility drugs with narrow therapeutic ranges or those with non-narrow therapeutic ranges can not be done because of the limited use of surfactants without justification, bioequivalence tests should be performed according to the guideline for bioequivalence studies of generic products. However, the human study will be exempted if appropriately justified.

B. Stability test

Long term test (1 lot) and accelerated test (1 lot, 3 months).

Level 3.

A. Bioequivalence test

Human study will exempted for products containing non-narrow therapeutic range drugs when their average amounts dissolved from test and reference products at 30 min are equal to or more than 85% under all testing conditions and their dissolutions are judged to be equivalent according to the Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms (Section V. (1) and (2)). Dissolution tests should be carried out under multiple conditions according to the Guideline for Bioequivalence Studies of Generic products (Sec.3.V). The human study will be also exempted if appropriately justified.

In other cases, human bioequivalence tests should be performed according to the guideline for bioequivalence studies of generic products.

B. Stability test

The long term test (3 lot) and accelerated test (3 months, 3 lot). However, 3 lots are not always required when there are appropriate reasons (e.g., limited production of manufacturing lots / year).

Table 1. Level of manufacturing change and required test

Level	Item	Content.	Bioequivalence test ^{a)}	Stability
Level 1 (Minor change)	Lot size	The change of manufacturing scale which unlikely affect the drug quality.	1) Rational specification test is established: To meet the requirement. 2) If specification test is most discriminative: Equivalence in dissolution profile under specification test condition 3) Others: Equivalence in dissolution profiles under multiple conditions shown in the Guideline for Generic products ^{c)}	Long term (1 lot)
	Site	The site change (the same equipment, SOP, environmental condition and controls, and personnel received the common education and training.		
	Equipment	Equipment change (Same design and operating principle)		
	Manufacturing process	The process changes such as mixing time and operation speed within application and validation ranges.		
Level 2 ^{b)} (Moderate change)	Physico-chemical property of component	Change in crystal form or particle size of drug or excipients (Component and composition are not changed).	1) Rational dissolution specification is established: Equivalence in dissolution profile under specification test condition. 2) Others: Equivalence in dissolution profiles under multiple conditions shown in the Guideline for Generic products ^{c)}	Long term (1 lots) Accelerated (3 months, 1 lot)
	Lot size	Change in manufacturing scale which may affect drug quality. 1) Same design and operating principle of equipment 2) Similar SOP and same formulation.		
	Site	Site change (same equipment, SOP, environmental condition and controls, but different education and training of personnel between sites).		
	Equipment	Equipment change (different design and operating principle)		
	Process	Process change such as mixing time and operation speed outside of application and validation ranges.		
Level 3 (Major change)	Process	The change exceeding the above change which will give a significant impact on the drug quality such as a change in the type of process (e.g., from wet granulation to direct compression of powder).	Human study except for non-narrow therapeutic range drugs showing >85 % dissolution at 30 min under all conditions with equivalent dissolution	Long term (3 lots) ^{d)} Accelerated (3 months, 3 lots) ^{d)}

a) When the equivalence in dissolution can not be shown, bioequivalence tests should be performed according to the guideline for bioequivalence studies of generic products. However, the human study will be exempted if appropriately justified.

b) The test of level 1 can be applied if little effect of the change on the drug quality is justified.

c) The use of surfactants for containing low solubility drugs with narrow therapeutic ranges should be avoided and the concentration of surfactants for those with non-narrow therapeutic ranges should not exceed the maximum concentration specified in the Guideline unless justified.

- d) 3 lots are not always required, when there are appropriate reasons such as limited number of lot produced in a year.

資料3

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の Q & A（案）

前文

Q 1) 緒言に“製法の変更管理は規格試験のみからでなく、当該製剤が如何に開発され品質保証をされているかに基づいて”と記載されているが、変更管理のあり方について示してほしい。

A 1) 医薬品の製造とは、臨床試験で有効性・安全性が確認された製剤と有効性・安全性が同等である製剤を製造し医療現場に供給することである。この観点から、経口固形製剤の製法変更における変更管理のポイントは、バイオアベイラビリティ、含量均一性、安定性が変わっていないことを確認することである。これら3点が変わっていないことを確認するためには、品質の一面しか表していない規格への適合を調べる規格試験だけでなく、品質（特に有効性・安全性）に影響を及ぼす製法の要因を把握し、その要因が品質に及ぼす影響を評価できる試験をするか、またはその品質が変わっていないことを確認できる試験をすることにより変更管理すべきである。ICH-Q6Aにも、「規格は、それによって原薬や製剤を管理することで、製品の品質ならびに恒常性を確保するために必要な方策の一つである。製品の品質ならびに恒常性を確保するために必要な方策としては、規格の他に、規格設定の根拠となる開発段階における徹底的な製品特性の解析、GMPの遵守（例えば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料試験、工程内試験、安定性試験など）がある。」と記載されており、製法変更された後において、引き続いて、品質の高い医薬品の恒常的な製造を保証するには、開発段階における十分な製品特性の解析、それに基づく適切な規格の設定と品質試験の実施、GMPによる実生産工程のバリデーションと管理の3本の柱が有機的に結びついた形で医薬品の製造が行われることが重要である。

用語

Q 1) 臨床試験ロットとは何か。

A 1) 市販製剤の製法が臨床試験で使用された製剤から変更される場合、医薬審 796 号「医薬品の臨床薬物動態試験」に示されている薬物動態試験に用いられたロットが望ましい。このロットが有効期限等の理由によりない場合は、新たに同一条件で製造したロットを用いるか、または、臨床試験の最終段階（第Ⅲ相）で使用されたロットを用いる。後発医薬品においてはヒトでの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である。このロットが有効期限等の理由によりない場合は、新たに同一条件で製造したロットを用いる。臨床試験ロットは、1ロットでよく、これを標準製剤とする。

Q 2) 標準製剤としてどのロットを使用すればよいのか。

A 2) 生物学的同等性試験を実施するにあたっての標準製剤としては、臨床試験後と市販製剤の間の変更では臨床試験ロット、市販後の変更では市販製剤の3ロットの中で中間の溶出性を示すロットを用いる。

製法の変更

Q 1) 製法変更のレベルを判断する際の基準とすべき製剤は、臨床試験ロットか変更前のロットか。

A 1) 製造規模の変更は、試験ロットを基準とする。他の変更は、変更前の市販製剤を基準とする。

Q 2) 「申請あるいはバリデーション範囲内」の“申請”とは製造承認事項（現在）、販売承認事項（薬事法施行後）という解釈でよいか。また、レベル1,2とも、「バリデーションの範囲内か範囲外か」を基準としているが、バリデーションの範囲とは何か。「バリデーション範囲内」というのは既に妥当性が検証されている範囲内であるので、これを”変更”の対象とみなす必要はないのではないか。またバリデーション試験について、製造スケールをどのように規定するか（小スケールでの結果でも許容するのか）。

A 2) 申請とは、製造承認事項（現在）、販売承認事項（改正薬事法施行後）を示す。

バリデーションの範囲とは、製剤特性に影響を及ぼす製造工程において、規定の品質が得られることが確認されている製造操作の範囲のことである。例えば、粉体の混合における混合時間がその例であり、粉体が適切に混合されることが確認されている混合時間の範囲ことである。

製法変更においては、バリデートされている範囲であっても、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。重要でない製造要因、パラメータの変更はレベル1としなくてもよい場合もある（例えば、メンテナンスの範囲内の変更はレベル1の変更としない）。なお、あらゆる変更はGMPの変更管理の手順に従った記録や製造指図記録書への記録、あるいはその他適切な方法で記録しておく必要がある。

バリデーション試験の製造スケールに関しては、小スケールの結果が実生産スケールを反映しているものであれば構わない。

Q 3) 「SOP は同じ」とあるが、委託製造の場合、委託先の会社で「SOP は同じ」は実状に合わない。現状ではGMP上重要な項目について別途委託先の会社に指示を出すことで製品品質が確保できている。今後、委受託製造が増えると予想される中で、SOPが同じでないと委受託製造できなくなるとも受け取られる。米国SUPACでも「同じSOP」という表現が使われているが、「SOPは同じ」といとはどういうことを指すのか。

A 3) 「SOPが同じ」とは、製造作業に係るSOPの内容が同じことを意味するもので、全てが完全に同じでなければならないことを意味しない。

Q 4) “品質にほとんど影響を与えない製造規模”，“品質に影響を与える可能性がある製造規模”の変更とはどの程度の変更か。

A 4) 通常、前者は臨床試験ロットの製造規模の10倍以内の変更、後者はそれを超える変更である。

Q 5) 「結晶形、粒度等の物性が異なる原薬、添加剤への変更」がレベル2の変更と記載されているが、物性のどの程度の変化を“変更”と定義するのか。また、添加剤のグレードを変更した場合の製剤特性に与える影響は、用途、使用量等で異なるもので、一律に「物性が異なる」と述べるのはおかしいので

はないか。

A 5) 原薬、添加剤の物性変化が製剤特性に与える影響の程度は、各医薬品、製剤毎に異なるもので、どの程度の変化が“変更”に相当するか一律に定めることはできない。溶出の速やかな医薬品は、原薬、添加剤の粒度などが多少、異なっても溶出に与える影響は少なく、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”に相当する物性の変化は、各医薬品によって異なるものである。粒度などの変化が、どの程度の影響を与えるのかは、開発段階等で検討しておくことが望ましく、その上で、レベル2の変更に相当するかどうかは、各医薬品、製剤毎に判断されるべきである。処方量が多い添加剤、難溶性医薬品では、変更レベルの判断基準は厳しくなるであろうが、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。

Q 6) レベル1あるいはレベル2に相当する項目を二つ以上、同時に変更する場合の取り扱いはどうなるのか。

A 6) 二つ以上の項目を同時に変更した場合は、それぞれの変更が相互に影響し、場合によっては大きな変更になる可能性がある。各変更内容ごとにレベルを評価し、要因の相互作用が懸念されるときを除いて、通常は、評価したレベルの中の最も高いレベルを選択することとなる。変更レベルが1, 2, 3のいずれに相当するかは、その変更がバイオアベイラビリティにどの程度の影響を与える可能性があるかどうかによって決められるもので、それは医薬品の特性（溶出性等）によっても異なる。バイオアベイラビリティを変化させる可能性がある変更であっても、溶出試験でその変化が十分チェックできるのであれば、複数項目について変更があっても、レベル1あるいはレベル2の試験を適用できるが、問題となるのは、その変化を十分チェックできない場合であり、溶出試験で界面活性剤の添加が必要とされる難溶性医薬品がそれに相当する。界面活性剤を添加した条件下では、溶出試験の識別性が低下し、溶出で同等であるからといって生物学的に同等とは必ずしも言い難い。したがって、難溶性医薬品の製法を複数項目、同時に変え、レベル1あるいはレベル2の試験を適用しようとする場合、溶出試験による評価の妥当性を適切に示す必要がある。

Q 7) 新たに委託製造する場合、製法変更はどう判断すればよいのか。

A 7) 委託製造では製造場所の変更が伴う。この場合、製造装置の型式や製造作業に係る SOP、製造環境(温度、湿度など)、製造作業の管理方法が同じであっても、作業員の変更が製剤の品質に影響を与える可能性があるため、レベル2に相当する。ここで言う同じ型式の製造装置とは、委託先で使用する装置が、委託元で使用していた装置と様式及び作動原理が同じであることを意味する。また、製造作業に係る SOP が同じとは、製品標準書に記載された製造工程毎の操作手順・条件の内容が同一であることを意味し、管理方法が同じとは、製造される製剤が規定の品質を満たすために必要な工程内試験の方法や判定値が同一であることを意味する。委託製造にともない製造装置や製造工程、製造規模が変わる場合は、それらの変更内容ごとにレベルを評価し、要因の相互作用が懸念されるときを除いて、評価したレベルの中の最も高いレベルを選択することとなる。

Q 8) 製法変更は何度も繰り返し行ってもよいのか。

A 8) 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ため、繰り返しの製法変更はできるだけ避けるべきである。製法変更を繰り返すときは、臨床試験ロットの品質とかけ離

れていないか、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）を時系列的に評価する必要がある。

Q 9) 以下のような変更のレベルはどうなるのか。

- ① 粉碎機のスクリーンサイズの変更はレベル1に相当するのか。
- ② 造粒液量を変更した場合はレベル2に相当するのか。
- ③ 攪拌造粒から流動層造粒への変更はレベル2に相当するのか。
- ④ 湿式造粒工程における溶媒の変更はレベル3に相当するのか。
- ⑤ 錠剤の形状変更はどうなるのか。

A 9) 何が重要な変更で何が重要でない変更かは、各医薬品、製剤毎に異なる。当該医薬品の開発、製造に携わっている製薬会社が最もよく製法に関わる情報を持っているので、各製薬会社が個別に判断する必要がある。一般的な回答は以下のようになる。

- ① 粉碎の目的が粒度分布を変えるためのものであれば、製剤の溶出性に影響を与える可能性があるため、スクリーンサイズの変更はレベル2に相当する。但し、当該スクリーンサイズの変更を行っても溶出性が変わらないことを示すデータがある場合は、レベル1に相当する。また、篩い分けされた原料あるいは中間製品の粒度分布が変わらず、単に粉体の流れを容易にするためのものであれば、製剤の品質にほとんど影響を与えないと考えられるため、レベル1に相当する。
- ② 造粒液量の変更は本ガイドラインの対象外である。但し、造粒液量の変更は一般的に製剤の溶出性に影響を及ぼす可能性があるため、変更した条件で生産を行う前に、生産スケールあるいは小スケールでの検討を実施するか、あるいは開発段階で得られているデータから、溶出性が変わらないことを確認しておく必要がある。
- ③ 高速攪拌造粒から流動層造粒への変更は、様式・作動原理が変わるためレベル2に相当する。
- ④ 湿式造粒工程における溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は本ガイドラインの対象外であるが、一般的に製剤の溶出性あるいは安定性に影響を及ぼす可能性がある。従って、変更した条件で生産を行う前に、生産スケールあるいは小スケールでの検討を実施するか、あるいは開発段階で得られているデータから、製剤の溶出性や安定性が変わらないことを確認しておく必要がある。
- ⑤ 錠剤の形状変更は本ガイドラインの対象外である。

溶出試験

Q 1) 「溶出試験の妥当な理由が確認されている場合」という記載があるが、どのように確認するのか。

A 1) 平成13年5月1日医薬審第568号「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」あるいはICHのQ6Aガイドラインの中で述べられている考え方を参照のこと。

Q 2) 「規格の溶出試験の条件が識別性に優れている場合」と記載されているが、識別性とは何の識別性を意味するのか。

A 2) 識別性とはQ6Aガイドライン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。

Q 3) 規格及び試験方法に設定された溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格に適合することを確認するだけでよいのをレベル1のみに限定した理由は何か。

A 3) 溶出試験規格で生物学的同等性を保証できるのは、通例、限られた範囲の製法変更に対するもので、著しい製法変更の場合までは保証し得ないことによる。広い範囲の製法変更であるのにもかかわらず溶出試験規格への適合を確認することのみでよしとしようとする場合は、それで生物学的同等性を保証し得ることを明確に示す必要がある。

Q 4) 溶出試験の f_2 関数による同等性の判定で、急激に溶出率が上昇する場合、溶出率のばらつきが大きく、同等とならないことがある。この場合、適当な統計的手法で溶出に有意差がないことを示せば同等として扱えるか。

A 4) f_2 関数の値が 50 より小さい場合に、FDA が示している Model dependent confidence region procedure 等の適当な統計的方法で有意差がないことを示せば同等とみなすことができる (Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, FDA, 1997 参照)。

Q 5) 溶出規格に適合しなかった場合は、どうするか。

A 5) 溶出規格に適合しないような製法の変更も可能ではあるが、そのような製法変更は、規格の一部変更の扱いとなり、本ガイドラインの対象外である。

Q 6) レベル1で認められている規格への適合、識別性の優れた条件での溶出試験が、レベル2で認められていない理由は何か。

A 6) 溶出試験の規格で生物学的同等性を保証できるのは、規格設定の根拠をなした試験データにもよるが、通例、軽微な製法変更の範囲に限られ、製法変更の範囲が大きいものまで保証するものでない。また、同様に品質にほとんど影響を与えない軽微な製法変更では、pH—溶出プロファイルも変わらず、識別性の優れた条件 (例えば、pH6.8) も変わらない可能性が高いが、製法の変更範囲が大きい場合、pH—溶出プロファイルが変化し、識別性の優れた条件 (例えば、pH6.8) も変わる可能性がある。このような理由から、規格への適合、識別性の優れた条件での溶出試験の適用は、レベル1に限定した。

Q 7) レベル3のヒト試験中にある「治療濃度域が広い」は不明瞭と考えるが、例示等は可能か。

A 7) 処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインを参照のこと。そこには、「治療濃度域が狭い薬物」のリスト、判断基準が示されているが、それらに該当しない医薬品である。

Q 8) 製法変更において難溶性医薬品などの溶出試験を実施する際、最終サンプリング時間である6時間後においてほとんど溶出しない場合、その条件の溶出試験を実施する意味がないのではないか。

A 8) 溶出挙動の同等性の判定基準の一つに、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±6%範囲にあるとある。標準製剤も試験製剤も6時間で明らかに6%以上溶出しないのであれば、溶出挙動を比較する意味がない。成分の物性が変わる場合、様式・作用原理が異なる装置への変更の場合を除いては、レベル1またはレベル2の変更において試験液中の溶解度が低いという理由で標準製剤のほとんど溶出しない場合、試験製剤もほとんど溶出しないと言え

る。よって、成分の物性が変わる場合、様式・作動原理が異なる装置への変更の場合を除いて、臨床試験ロットの溶出試験または標準製剤を選択する試験において6時間までの溶出率が6%以下であり、溶解度からみて試験液中に6%以上が溶解しない場合は、その条件において標準製剤と試験製剤の溶出挙動を比較する必要はない（溶出挙動は同等とみなせる）。

安定性試験

Q 1) 安定性試験の実施が本ガイドラインの要件とされているが、変更を行うにはどこまでのデータが必要か。また、変更後製剤の有効期間は、変更前製剤の有効期間を適用できると解釈しているが、正しいか。

A 1) 変更後のモニターが目的であるので、試験内容や試験期間も含め、各製薬会社の自主的判断による。また、モニタリングの結果から変更前後の製剤の安定性に差がないと判断されれば、変更前製剤の有効期限が適用される。

Q 2) レベル1の安定性試験の要件が外国における要件と比べて厳しくなっているのは何故か。安定性が確認できないと、製法変更ができないのか。

A 2) 現在の日本のGMPでは外国のようなannual batchの安定性モニターが要件となっていないが、既に我が国でも施行されているICH-Q7A（原薬のGMPガイドライン）では安定性モニターが要件とされているためである。将来的にGMPにおいて安定性モニターが要件化されれば、本ガイドラインのレベル1における安定性モニターは要件から外すことになる。また、現行のGMP要件に拘らず製薬会社が自主的にannual batchの安定性モニターを行っている場合は、変更後の製剤をモニター対象ロットに指定することにより代用が可能である。

本試験は変更後の製剤の安定性をモニターする目的で行うもので、安定性が確認できないと、製法変更ができないという趣旨のものではない。

変更手続き

Q 1) これらの変更を実施する上での行政当局への手続きはどのようにするのか。

A 1) 現在（平成14年12月2日）はこれらの変更に対する行政的受け皿は存在しないが、品質管理規則等の改正が順次行われて手続きの整備が行われる予定である。概ねレベル1, 2に関しては届け出、年次報告書で処理され、レベル3では妥当性を示すデータの提出を求め短期間で審査する方向となると思われる。何れにせよ、変更の妥当性については製薬会社において担保しておくべきものである。

Q 2) 現行の承認許可制度では承認申請書に製法が十分記載されていないが、製法変更の基点はどこに置いたらよいか。

A 2) GMPにおける製品標準書の記載を基点とする。将来的にはCTDに基づいた承認申請書が基点となることが期待される。

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

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、経口固形徐放製剤について、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、製法変更前の製剤と変更後の製剤との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を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。本ガイドラインでは、製法変更の際、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製法変更しても生物学的同等性が保たれることを示すことが望ましいと考える。それが困難な場合は、本ガイドラインの記載に従い、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。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、実生産ロットで安定性試験が実施される場合には、小規模スケールのロットを安定性試験用の製剤とすることで差し支えない。

難溶性薬物を含む製剤

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 製法の変更水準と要求される試験

1. 製法の変更水準

製法の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

別表参照。

生物学的同等性試験による製法変更前の製剤と変更後の製剤が同等であることの確認結果並びに安定性モニター結果については、適切に保管管理する。

レベル1

- 生物学的同等性試験

- 1) 溶出試験：

規格及び試験方法に設定された溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格に適合することを確認する。溶出試験の妥当性が確認されていない場合あるいは溶出規格が設定されていない場合、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第3章Vに示す溶出試験を行い（但し、治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合は、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第5章の(1)及び(2)に従い同等性を判定する。但し、規格及び試験方法に設定された溶出試験の条件が最も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。

- 2) ヒト試験

溶出試験において同等と判定されなかった場合、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ヒトで生物学的同等性試験を行う。但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

- 安定性試験

- 長期（1ロット）。

レベル2

- 生物学的同等性試験

- 1) 溶出試験

溶出試験規格の妥当性が確認されている場合は規格試験条件で溶出試験を行い、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第5章の(1)及び(2)に従い同等性を判定する。その他の場合は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第3章Vに示す溶出試験を実施する（但し、治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合は、妥当な理由が必要である。）

- 2) ヒト試験

溶出挙動が生物学的に同等とみなされなかった場合、難溶性医薬品で妥当な理由のもとで界面

活性剤を添加した溶出試験を行えない場合は、後発医薬品ガイドラインに従ってヒトで生物学的同等性試験を行う。但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

- 安定性試験
長期（1ロット）、加速（3ヶ月、1ロット）

レベル3

- 生物学的同等性試験
後発医薬品ガイドラインに従ってヒトで生物学的同等性試験を行う。但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。
- 安定性試験
長期（3ロット）、加速（3ヶ月、3ロット）。但し、妥当な理由がある場合、例えば製造ロットが少ない場合などにおいては、必ずしも3ロットを必要としない