

別表. 製造方法の変更水準と対応する変更項目及び内容

変更水準	項目	変更内容	同等性試験 ^{b)}	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 その他:後発医薬品ガイドラインの複数条件で溶出プロファイルの同等性 ^{d)}	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 ^{a)} (中程度の変更)	成分の物性	原薬及び放出を制御していない添加剤に関して、成分組成は変わらないが、結晶形、粒度等の物性が異なるものへの変更。	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。 ^{d)}	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、処方と同じ		
	場所	作業員に対する教育、訓練システムが変わ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)	成分の物性	放出を制御している添加剤に関して、成分組成は変わらないが、結晶形、粒度等の物性が異なるものへの変更。	ヒト生物学的同等性試験。 ^{a)}	長期 ^{c)} (3ロット) 加速 ^{c)} (3ヶ月、3ロット)
	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。		

- a) 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。
- b) 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。
- c) 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。
- d) 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。

FDA の面談者

Justina A. Molzon, Associate Deputy Director for International Programs

Charles P. Hoiberg, Deputy Director, Office of New Drug Chemistry

Vinod, P. Shah, Senior Research Scientist, Office of Pharmaceutical Science

Mehul U. Metha, Director, Division of Pharmaceutical Evaluation 1

Henry J. Mallinowski, Director, Division of Pharmaceutical Evaluation 2

John Hunt, Deputy Director, Division of Pharmaceutical Evaluation 2

1. SUPAC 発行に至るまでの経緯

SUPAC が発行される前は、製法に関する変更はケースバイケースの承認で、基本的にはヒト試験を要求してきた。場所の変更など、マイナーな製法の変更は溶出試験だけで認めてきたが、何がマイナーで何がメジャーな変更であるかの判断は審査官によって異なった。また、ヒト試験の代わりに溶出試験で製法変更を認める場合、規格へ適合するかどうかではなく、規格条件での溶出プロファイルを比較し、類似しているかどうかで判断したが、その判断は目視によるもので審査官の間で差があり、小さな差でも類似していないと判断されたケースもあった。溶出試験とバイオアベイラビリティの相関性 (IVIVC) があれば溶出試験だけで承認できるという考えを FDA は示しているが、IVIVC に基づいて承認されたケースはほとんどなかった。

このようが行政側の判断のばらつきは、企業側の判断を惑わすもので、製法変更に際してヒト試験が必要とされるかどうか、企業側はその判断に困っていた。SUPAC を作成したのは、1) 企業からの要請、2) 不必要と思われるヒト試験の負担を減らす、3) 審査の基準を統一するためである。

2. 製法の変更水準

1) クラス分け

「製法変更がマイナーかメジャーかの水準は、通常製剤であっても素錠か複層コーティング錠のように、製剤が簡単なものか複雑なものか、また原薬の性質（溶解性、凝集性、密度等）にもよって異なるのであり、例えば 10 倍までのスケールアップをレベル 1 と一律に扱うのは問題があるのではないか」との質問に対し、そうかもしれないが、FDA は「IR 製剤と放出調整 (MR) 及び放出遅延 (DR) 製剤との間で、簡単な製剤と複雑な製剤を区分した。スケールアップに関しては、10 倍までのスケールアップで製法が同じである限り、生物学的に非同等となった例はなかったので、レベル 1 とした。但し、“同じ製法” の同じの概念は重要であり、適正に解釈されなければならない。

2) 変更水準の定義

SUPAC では、処方変更に対しては、レベル 1 とレベル 2 を品質に対する影響の大きさを基準に

定めているが、製法変更ではそのような定義の仕方をしていない。しかし、これは Wording の問題で、両者の定義に差はないとの回答であった。

3) 添加剤のグレードの変更

「添加剤のグレードの変更を全てレベル2として扱っているが、配合量が少ない場合、添加剤に機能性がない場合、レベル1でもよいのでは？」との質問に対し、「添加剤の Technical grade の変更を全てレベル2としたのは、化学的理由（不純物、安定性の問題）によるもので、配合量が少ない場合、生物学的同等性の面からは、問題がないと思われる。指摘のように、添加剤に関しては、量、機能性の二つがあり、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で問題がなく、今後のガイドラインではそれを考慮する必要がある。」

4) 製造場所の変更と直接的要因

製造場所の変更に伴い、懸念される直接的要因は何かとの質問に対し、大きな要因は、1)経験のある作業員から少ない作業員へ変わる事、2) 製造場所の違いによる環境（温度、湿度）の変化であるとの回答があった。

5) 同時に複数の要因を変更させた場合

製法変更の際、例えばレベル2の要因を同時に変更させた場合、全てレベル3としてしまうのは話が簡単であるが、ケースバイケースによるとのFDAの回答であった。例えば、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で差し支えないと考えることができる。

3. 溶出試験の活用

1) In vitro/in vivo 相関性 (IVIVC)

IVIVCがあればヒト試験を行う必要はなく、溶出試験のみの評価で差し支えないとSUPACでは記載しているが、即放性 (IR) 製剤ではIVIVCの確立が難しいので、FDAは適用することを考えていない。IVIVCの適用は相関性がとれやすい放出制御 (CR) 製剤に対してのものである。FDAのこの考えに対して、「IVIVCは点推定しか与えない。生物学的同等性は信頼区間から判断されるもので、点推定から同等性をどう判断できるのか？日本のガイドラインがIVIVCを取り入れているのは、IVIVCから正しく同等性を判断できないことが大きな理由となっている」と意見を求めたところ、「IVIVCでは信頼区間により同等性を判断できないのは指摘の通りであり、FDAはIVIVCの検討作業をスタートさせようとしている。CR製剤では、製法変更しても規格(通常、 $\pm 10\%$)に適合していることが条件であるので、IVIVCがあれば記載されていても、実際にそれにより溶出試験が承認されたケースはほとんどない」との回答であった。

2) BCS と溶出試験

SUPCガイドラインでは、溶解度が高く膜透過性の低いクラス3の医薬品に対して、溶解度が高く膜透過性の高いクラス1の医薬品より厳しい溶出試験を要求しているが、膜透過性が低いことは、溶出がバイオアバイラビリティに影響しにくいことを意味する。クラス3の医薬品に対してはむしろクラス1より緩い基準の溶出試験の要求でよいのではないかと？クラス3の医薬品で問題になるのは、吸収部位特異性のある医薬品であり、その場合は溶出がバイオアバイラビリティに影響するので、厳しい溶出試験を要求する必要があるかもしれないが、これに対するFDAの回答は、

クラス3の吸収性の低いで問題になるのは、確かに吸収部位特異性がある医薬品であるが、クラス3のどの医薬品がそれに相当するかどうかは、見極めがつかない。また、仮に吸収部位特異性があっても溶出が速やかな場合は、問題がないので、15分、85%のルールは適用できると思われ、溶出試験を適用することを考えている。30分、85%までの適用拡大は考えていない。しかしながら、吸収部位特異性のある医薬品は少なく、クラス3の医薬品に対しても、溶出試験が適用できる可能性はある。また、仮に、吸収部位特異性があったとしても溶出プロファイルが同じであれば、生物学的同等性に問題がないという主張は生物薬剤学の立場からは容認できるものであるが、臨床家の意見もありFDAとしては一挙にそこまでは進められない。

3) 難溶性医薬品

SUPAC ガイドラインは、界面活性剤を添加しないと溶出しない難溶性医薬品に対して、正当性があれば添加してもよいと述べているが、正当性とはどのようなことを指すのか、との質問に対し、「IVIVC の justification を要求している訳ではない。界面活性剤の添加濃度を徐々に上昇させ、例えば60分85%溶出する最小濃度で溶出プロファイルを比較し、f2 が同じであれば溶出試験だけで構わない。何故なら、処方と同じであればマイナーな製法の変更範囲では製剤に本質的変化はなく、界面活性剤の添加の下で溶出が同じであれば、生物学的に同等と判断される。実際、マイナーな製法変更で、界面活性剤の添加条件で溶出が同じで生物学的に非同等となった例は過去にない。界面活性剤の添加濃度に上限はなく、20%の濃度で認めた例がある。界面活性剤の影響は溶解度と製剤機能に対するものが含まれるので、製剤が異なる場合、処方が異なる場合、溶出が同じでも非同等になるケースがあるかもしれないが。」との回答であった。

4) 要因で異なる溶出試験

同じレベル2の変更であるのに、場所の変更は規格の溶出試験、バッチサイズの変更はケースBの溶出試験と、異なる試験を要求している理由について質問したところ、「場所の変更はレベル1でも2でも小さな差であるが、バッチサイズの10倍以上の変更は大きな変更と考えられることから、ケースBの試験を要求した」との回答があった。

5) 溶出の同等性の判定

a) 溶出の速い製剤の基準と溶出の同等性の判定

溶出の速い製剤の基準は、現在は30分85%であり、溶出が類似していればヒト試験は不要である。15分で85%溶出する場合は点比較でよいが、30分で85%溶出する場合はプロファイルの比較が必要である。30分の基準を延長することは未だ考えていない。

b) 溶出試験規格による同等性の判定

「SUPAC では、レベル1では溶出試験規格への適合だけで構わないとなっているが、in vitro, vivo のデータに基づいて合理的に設定されていないケースでも差し支えないのか？」との質問に対し、「レベル1の変更はマイナーなものであって品質に変化は起こりにくく、規格の適合だけで構わない」との回答であった。

c) f2 の使用

「FDA は f2 が基準値以下でも、Multivariate モデルで妥当性が示されれば同等として扱うと述べているが、それで承認したケースはあるのか」との質問に対し、「ほとんどは f2 による判定によるが、溶出にばらつきが大きい場合、あるいはばらつきが大きいサンプリング点が含まれる場

合、 f_2 が基準以下となってしまうことがある。その場合、multivariate confidence region procedure and model dependent approaches 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。だが、例は非常に限られている。先発品は開発時の in vitro, in vivo データがあるので、 f_2 が基準以下でも開発時のデータから同等性を主張できる。しかし、後発品はそのデータがないので、全て f_2 の判定に従う」との回答であった。

4. SUPAC-MR

1) 重要な装置

「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。これは重要な装置に対してはレベル2を適用し、その他の装置はレベル2を適用しなくても構わないことを意味するのか」との質問に対し、「何が重要な製造装置の変更に相当するかどうかの検討は、文章の表現だけで、重要な装置でない変更でもレベル2を適用する」との回答であった。

2) 腸溶性製剤の溶出試験

「腸溶性製剤では、50, 100, 150 rpm の3条件での溶出試験を要求しているが、徐放性製剤に対して要求しない理由はあるのか」との質問に対し、「腸溶性製剤の条件は一つの条件（酸性の試験液に続く中性試験液での連続的試験）に限られており、条件が少ないことから複数の回転数を要求した。しかし、科学的に合理性はなく、回転数は一つの水準でよいであろう」との回答であった。

5. 質問外の事項

- 日本はこのようなガイドラインを作る場合、国内企業、国内製造を対象に考えているようであるが、外国企業、海外で製造される場合はどう扱うのか？査察はどうするのか？もちろん、ガイドライン自体は科学的なものであり、その作成自体に問題はない。
- SUPACは1995年に作成されたものであり、その後、多くの経験が積み、また処方の変更範囲が conservative との指摘もあり、改訂を考えている。

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

項目	質問・意見・要望
全般	<p>① あくまで Post Approval に限定すべきだと考えます。</p> <p>② 医療用医薬品のみに適用されると思いますが、適用範囲を明確にすべきだと考えます。</p> <p>③ SUPAC と可能な限り基準は合わせ、ハーモナイズすることを強く要望します。但し、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と思います(Q&A による内容の整備を考慮してはいかがでしょうか)。</p> <p>④ 本ガイドラインは SUPAC-IR の考え方から発生したとするのが受け入れられやすいと考えます。また、SUPAC-IR と異なる変更水準や要求内容にする場合には、その理由を明確にしておくべきで、例えば、後発医薬品 BE ガイドラインの対象集団の決め方には、「日本人は低胃酸の人が多いため欧米のガイドラインそのものは適用できない」という独自の理由があります。このような特殊事情によるものなのかどうか明確にすべきだと考えます。</p>
用語	<p>① バイオロットとありますが、このガイドラインが臨床試験での製剤と市販製剤との間の(承認後でない)製法変更も対象としているのかどうか確認させて下さい。</p> <p>② 試験製剤の定義をより明確にした方が良いと思います。レベル2のバッチサイズ変更を 10 倍とし、試験製剤の定義を「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、又はその 1/10 以上のスケールのロットサイズで製造されたもの。なお、実生産ロットと同等性試験に用いるロットの製法は同じとする。」としてはいかがでしょうか。また、「両者の品質及びバイオアベイラビリティは同等」というのは試験を行って確認される結果であり、用語の定義からは除いてはいかがでしょうか。</p>
製法の変更水準	<p>① レベルの概念は、JPACとSUPACで同じですが、具体的な内容や、それに対応する必要な試験は異なっています。SUPAC と可能な限りハーモナイズすべきだと考えます。</p> <p>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 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 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</p>
成分のグレード	<p>① レベル2/成分のグレードで、「粒度分布の異なる原薬、添加剤」とありますが、添加剤については使用目的、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ため、ガイドラインでの規定にはなじまないと考えます。</p>
バッチサイズの変更	<p>① 「ロットサイズ」という表現が使われていますが、製法という観点からは「バッチサイズ」という表現の方が適切ではないでしょうか。</p> <p>② グローバル化の観点より、日本版 SUPAC-IR も SUPAC-IR と可能な限り同じにし、バッチサイズ変更については SUPAC-IR と同じ「10 倍以内」を強く要望します。</p> <p>③ バッチサイズの変更レベルの基準を「2 倍」とした根拠は何でしょうか。SUPAC-IR の 10 倍ではどのような点が問題となるのでしょうか。</p>
製造場所の変更	<p>① SUPAC の後に出された FDA ガイドライン(Changes to an Approved NDA or ANDA; Nov. 1999)では、製剤の製造又は加工を異なる製造場所に移す場合は Moderate change として扱われています。JPAC でも同様の取扱いを要望します。</p> <p>② 仮に製造場所の変更について SUPAC-IR と同様のレベル 3 を設ける場合には、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ます。</p> <p>③ レベル 1「作業員の変更を伴わない…」は SUPAC-IR の「共通(Common)の作業員」という定義・考え方と同じかどうか、定義を明確にした方が良いと考えます。</p>

項目	質問・意見・要望
製造装置の変更	(特にありません)
製造プロセスの変更	(特にありません)
試験方法	<p>① 規格試験法に使用される試験液は溶出性の差が最も大きくなる試験液が選択されることから、レベル2の変更には案にあるレベル1の溶出試験で対応するのが妥当と考えます。また、レベル3の変更でもレベル2の溶出試験で十分と考えます。そうなるとうやはり SUPAC-IR の製造場所の変更、製法の変更、バッチスケールの変更を基本線として考えるのが妥当と思われます。日本は ICH の主要メンバーとして国際調和に参加しており、特別な理由がない限り(科学的根拠で説明できない限り)、日本独自の基準を作るのは好ましくないと考えます。</p> <p>② レベル1の場所、バッチサイズの変更では、溶出挙動(プロファイル)の同等性が求められていますが、SUPAC では規格試験適合で同等性を示すことができます。レベル1の変更は、製剤の品質、挙動にほとんど影響を与えない変更であり、日本でも規格試験適合で同等性を示すことができるようにすべきだと考えます。</p> <p>③ 委託製造は、レベル2の場所の変更と相当すると考えられますが、試験方法として後発医薬品の BE-GL の溶出試験液が指定されているため、難溶性薬物で 1% PS80 で 6 時間までに 85% 以上しないものは、必然的にヒトでの BE 試験が必要となります。SUPAC では規格試験の試験液を使用することが認められています。委託製造では、技術移転をして同じ品質のものを製造できるようにしていますので、ヒトでの BE 試験が必須にならないよう、日本でも規格試験の試験液を使用することを認めるべきだと考えます。</p> <p>④ 薬物自体の特性により吸収がばらつきやすい薬物では、ヒトでの BE 試験の判定に 90% 信頼区間法を採用しているため被験者数が必然的に多くなってしまいます。高濃度の界面活性剤溶液では、生体内での溶出を反映していないのでヒトでの試験が必要であるという点は理解できます。多数の被験者が必要となるヒト試験を避けるために、ヒトでの吸収性を確認する試験として BE 試験ではなく、BA の類似性を確認する試験を設定したらどうでしょうか。</p>
製造承認申請及び査察との関係	<p>① 日本版 SUPAC-IR 制定に関しては異論ありませんが、申請及び審査体制もセットで論議し、本ガイドラインと申請との関係を明確にする必要があると考えます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現行の承認では詳細な製法が記載されていませんが、その中で変更を管理するには限界があるのではないのでしょうか。今後 CTD 申請された医薬品のみが対象となるのでしょうか？ ・CTD 申請では製造法、製造条件の詳細を記載するようになりますが、「承認申請書に記載されていない CTD 記載の内容は承認事項ではない」(一変申請の対象ではない)との考え方も示されています。本ガイドラインで要求する試験結果の扱いについても明確にする必要があると考えます。 ・申請/承認の形態として； <ul style="list-style-type: none"> - 年次報告なのか変更前の事前承認が必要なののでしょうか。事前承認が必要な場合、申請に必要な長期安定性試験期間は 12M という理解で良いのでしょうか。 - 例えば、SUPAC の Changes Being Effected supplement のように、レベル2の変更に対しては、事前承認ではなく変更時に提出する追加申請書のような形で、当局からのアクションがない限り、申請と同時にあるいは 30 日間の待機後に変更可能とする形態も考えられないのでしょうか。SUPAC の基本理念として医療費削減のための規制緩和があったと認識しています。種々の変更に対してデータを要求するのみならず、申請/承認体制についても見直しを入れないと、逆に規制が厳しくなる方向になると思います。

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

項目	問題と考えられる点
全体として	<ul style="list-style-type: none"> ・ ガイドラインの詳細について用語の定義、基準の数値化がされておらず、内容が理解しにくくなっていると思います。数値的な基準及び言葉の細かい定義について、何らかの基準、定義を設ける必要があるのではないかと考えます。また、SUPAC（和訳版）のような不明瞭な語彙は避けるべきだと考えます。 例えば、「同装置」、「同じ原理の装置」、「原料を移動させるための装置」、「異なる原薬・添加剤」、「処方類似」等の表現はあいまいな部分も多く、詳細な事例が必要と思われる。 ・ 本ガイドライン案のタイトルを見れば徐放性製剤は含まれないことは分かりますが、確認の意味で「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性ガイドライン」と同様に、緒言の最後に「なお、経口徐放性製剤は本ガイドラインの適用の対象とはならない」と追加してはいかがでしょうか。 ・ 本ガイドラインの位置付けはどうなるのでしょうか。CTD 申請においては、製造方法欄の記載は現在より詳細なものとなり、また改正薬事法においても製造所における GMP の方法が承認要件となります。本ガイドラインとそれらとの位置付けを明確にさせていただけるよう要望します。 ・ DMF 制度等との関連、査察との位置付けを明確にした上で、議論すべきと考えます。 ・ 「妥当な理由がある場合」という表現が何箇所かありますが、どのような理由があれば妥当と判断するのか不明瞭であると思います。 ・ 各変更レベルに対する申請/承認体制も盛り込むべきだと考えます。例えば、レベル 2 の変更に対しては、事前承認ではなく変更時に提出する追加申請書（SUPAC では CBE）のような形で、当局からのアクションがない限り、申請と同時あるいは 30 日間の待機後に変更可能とするなどです。 ・ SUPAC 等と国際的にハーモナイズすべきと考えます。 ・ このガイドライン内容は、多方面に関わるものであるため、広く意見を聞く公聴会のようなものを開催していただけるよう要望します。
ロットサイズの変更	<ul style="list-style-type: none"> ・ ガイドライン案 Ver.1 にあった「2 倍」という記載は無くなりました。Ver.2 では「倍率に関係なくロットサイズの変更はレベル 2」であり、「妥当な理由」がある場合のみレベル 1 となっています。「妥当な理由」というのが不明確であり、倍率は SUPAC-IR に合わせて「10 倍」としていただけるよう要望します。 ・ 「処方が類似」とありますが、どの程度までの違いを類似とするのか示したほうが良いと考えます。 ・ 「GMP に従った製造」とありますが、すべてのケースが GMP に従って製造されており、この記載は不要と考えます。
成分のグレード	<ul style="list-style-type: none"> ・ 結晶・粒度等の物性の変更については、主薬と添加剤でグレード分けする必要があるのではないのでしょうか。また、レベル 1 に入る変更もあるのではないのでしょうか。 ・ 「結晶形、粒度等の物性が異なる」とありますが、どの程度の変化を異なるとするのか具体的な判断基準を示すべきではないのでしょうか。判断基準の設定が困難な場合は、成分のグレードは除いていただけないのでしょうか。

装置の変更	<ul style="list-style-type: none"> 「原料を移動させるための装置」は要件とする必要はないと考えますが、必要とされる事例はあるのでしょうか。 レベル1で単純な混合、篩分けに該当しない篩過工程等での変更は、同等性試験は不要と考えます。ここでは、「固形製剤の製造において溶出に影響を与える可能性のある工程における装置」と限定すべきではないでしょうか。同様にレベル2でも「固形製剤の製造において溶出に影響を与える可能性のある工程における装置」と限定すべきだと考えます。 レベル2にある「様式、作動原理が異なる装置」とはどのような意味かを明確にするために、SUPACと同様に、装置の様式、作動原理を分類したリストの作成が必要と考えます。
場所の変更	<ul style="list-style-type: none"> 委託製造はレベル2となるますが、ガイドライン案 Ver.2 に従うと、「規格の溶出試験条件で30分で85%以上溶出しない治療濃度域の狭い医薬品、難溶性医薬品」は委託を行う際にヒトでの生物学的同等性試験が必要となってきます。薬事法の改正で今後委託製造が増えることを想定すると、この部分は緩くしていただけるよう要望します。 共通の作業員であることは必要く、教育・訓練のシステム及び資格認定の基準が共通であれば良いと考えます。この要件を厳密に解釈すれば、同一製造所でも作業員が変更する度に、同等性試験が要求されることになると思います。作業員が変わるとするよりも、「教育・訓練のシステム及び資格認定の基準が異なる。」とした方が合理的ではないでしょうか。
製造工程の変更	<ul style="list-style-type: none"> 「レベル1及び2で規定した範囲を超える変更は全てレベル3」となり、範囲が不明確で広くなり過ぎると思います。SUPAC-IRと同様に、レベル3は「湿式造粒から乾式直打等の製造工程のタイプの変更」と範囲をある程度限定していただけるよう要望します。 通常、バリデーション実施時に溶出に関するデータは取得済みと考えます。 レベル1は「バリデーションの範囲内の変更」となっていますが、これを変更と見なす必要があるのでしょうか。 レベル1の変更では、同等性試験は不要と考える。また、単純な混合工程（混合顆粒工程ではなく）における混合時間の変更については、同等性試験とは関らないものと考えます。「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で、申請あるいはバリデーション実施時に十分な検証が行われていない場合、ただし、単純な混合工程における混合時間の変更を除く」とすべきと考えます。 場所、装置、製造工程の変更についても、妥当な理由がある場合はレベル1の同等性を適用できるようにしていただけないでしょうか。
溶出試験法	<ul style="list-style-type: none"> ガイドライン案 Ver.2 では、レベル1及びレベル2の溶出試験条件に規格試験の条件が盛り込まれましたが、それを使う場合は「妥当性」が確認されていることが前提となっています。また、規格試験の条件が使える場合でも規格値適合では不十分で、全ての変更について溶出プロファイルが同等でないヒトでの生物学的同等性試験が必要となります。特に、難溶性医薬品では溶出プロファイルを合わせるのが難しい場合が予想されます。SUPAC-IRでもレベル1は規格の溶出試験とされており（場所の変更ではレベル1及び2）、レベル1では溶出プロファイルではなく規格値適合（1点判定）としていただけるよう要望します。 「溶出試験が規格試験条件で行えるのは、その条件の妥当性が示されているときに限る」とありますが、どのような場合に妥当性が示されていると考えるのか、例を示したほうが良いと考えます。 製造場所の変更等では、標準製剤との溶出挙動比較までは必要ないのではないのでしょうか。回顧的に十分な溶出率のデータがある場合は、「代表する製剤との溶出率あるいは製剤を代表する溶出率との比較」で良いと考えます。 Guidance for Industry; Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (1997)では、f2関数が適用できない条件の場合、多変量解析等の別の解析法を適用できる選択肢が設けられていますが、本ガイドラインではそのよう

	な選択肢の必要はないでしょうか。
ヒト試験	<ul style="list-style-type: none"> ・「妥当な理由がある場合はヒト試験は不要」とあるが、妥当な理由とは例えばどのようなものでしょうか。
対照製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・「十分な溶解度がない場合」とありますが、「ポリソルベート80の濃度が1%でも6時間以内に85%以上溶出しない場合」と記載したほうが明確になると思います。
試験製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・試験製剤は「実生産ロットサイズで生産されたもの」だけとなっています。一変申請を伴うケースでは、申請用製剤を実生産スケールで製造しても大部分は廃棄せねばならず、後発医薬品のBEガイドライン等に合わせて「製法変更後の製剤で、実生産ロットサイズで製造された、又は1/10以上のスケールで生産されたもの(但し、ロットサイズの変更では変更後のロットサイズで製造されたのものに限る)」としていただけるよう要望します。
安定性試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ガイドライン案 Ver.1ではレベル1の安定性試験は不要となっていました。Ver.2では「1ロットの長期安定性」が必要となっています。Ver.1のように不要とするか、あるいはSUPAC-IRでもレベル1で1ロットの長期安定性が求められるのは処方、バッチサイズ及び製造設備の変更に限定しており、少なくとも一律に安定性試験を必須とする必要はないと考えます。 ・レベル2、3は加速3ヶ月時点のデータで変更可能と推定されます。レベル1はどの時点まで確認した後に変更可と考えるのか、明記すべきだと考えます。また、年次改訂等に対応するのでしょうか？

以上

日薬連 GMP 委員会から頂いたご意見

- (1) SUPAC-IR の元々の目的としては、既に承認を受けた医薬品に関する承認後の変更に関して、事前承認を必要とする変更の件数を減少させるという目的があったと認識しています。従って、変更の Level に応じて、年次報告書での報告で変更可としているケース等があります。

従いまして、日本版 SUPAC に関しても、まずこのガイドラインを作成する上での基本的な目的を明確にし、変更後承認に関して、医薬品の許認可制度との関連をどの様に取り扱うか、必要とされる試験に関しては、企業での確認で可とするのか？当局の承認が必要な範囲はどこかなども含めて明らかにする必要があると思われまます。

- (2) ガイドライン案 (ver.2.00) 中の 2. 要求される試験のレベル 2, 生物学的試験の 2) ヒト試験の以下の記述が判り難いと思われまます。

『溶出試験結果において生物学的に同等とみなされなかった場合、30分で85%以上、溶出しない治療濃度域の狭い医薬品、難溶性医薬品では、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。』

この部分の解釈は、その上に記述されている『1 溶出試験の項』に従って試験した際に生物学的に同等とみなされなかった場合、または、難溶性薬物で、且つ治療濃度域の狭い医薬品の場合には、ヒトで生物学的同等性試験を行う。という解釈で間違いはないでしょうか？

この場合、『30分で85%以上溶出しない』という定義が難溶性薬物の定義でしょうか？そうだとしますと、この定義の溶出性の溶出試験条件（試験液）は何を想定していますか？

ここで規定されている難溶性薬物の定義は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (BE-GL) とは異なっていると思われまますので、整合性を取るべきと思います。

尚、抜本的な問題としまして、治療濃度域が狭い医薬品で、且つ難溶性医薬品であっても、レベル 2 の範疇の変更であれば、条件を種々に変動させた溶出試験において同等であれば、ヒト試験を行わなくても良いと思われまます。

- (3) 場所の変更に関する各変更水準の定義が曖昧であると思います。特に、作業員が同一かどうかに重きを置いています。自動化及び SOP による作業の標準化が進んでいる現在の医薬品製造において作業員が同一かどうかを変更水準の判定基準とすることは妥当ではないと思われまます。

装置、製造工程、ロットサイズなどで変更水準が規定されていることから、敢えて製造場所に関しては、変更水準の規定は設けなくても良いかと思われまます。

- (4) レベル 2 の変更内容で成分のグレードについて、『結晶形、粒度等の物性が異なる原薬、添加剤への変更』とありますが、原薬の規格設定に関するガイドラインにおいて、溶出率、バイオアベイラビリティ及び安定性に著しい影響を及ぼす場合には、粒子径、結晶形について規格に設定す

べきとされていますので、原薬の結晶形、粒度等の変更は、原薬の規格の変更で規定されるべきものと思われます。従いまして、今回のガイドラインにおいて変更の水準で事例として記述することは妥当ではないと思われます。また、添加剤においては、粒度、結晶形が規格化されていないケースが多いと思われます。従いまして、成分（添加剤）のグレードに関しては、SUPAC-IRに合わせて、あくまでも技術的に区分されているグレード変更を行う場合に、レベル2とする事が妥当と思われます。

- (5) ロットサイズの変更に関しましては、特にスケール概念を入れておりませんが、SUPAC-IRに合わせて、製造機械の様式及び作動原理が同じである場合には、10倍以内の変更であればレベル1、10倍以上の変更であればレベル2とした方がいいと思います。
- (6) 要求される試験については、レベル1でも安定性試験が要求されるのは過大な要求ではないかと思われます。その他のレベルにおいても試験については適切な内容にして頂きたいと思えます。
- (7) 業界側としては是非要望を通してほしいことであり、東薬工・大薬協の考え方はGMP委員会としても賛同できる内容ですので宜しくお願い致します。

以 上

日本版 SUPC-IR ガイドライン(案)

変更の項目	変更内容	落出試験	ヒト試験	安定性試験	変更内容	落出試験	ヒト試験	安定性試験
レベル1 (程度)	成分のグレード (既定しない)	1)規格試験条件の妥当性が確認されている場合は、規格試験の条件で落出プロファイルの同等性を示す。 2)規格試験の妥当性が確認されていない場合又は規格試験が設定されていない場合：後発医薬品ガイドラインにある pH1.2~6.8 の複数試験条件で落出プロファイルの同等性を示す。	・落出試験で落出性が同等でなかった場合に実施する。 ・但し、妥当な理由がある場合は不要。	・長期安定性 (1 パッチ) 及び 加速安定性 (3 パッチ)	大薬協・東薬工業製研研委員会の日本版 SUPC-IR ガイドライン(案) 変更内容 (既定しない)	1)規格試験条件の妥当性が確認されている場合は、規格試験の条件で規格適合性(ヒトレベル)を判定する。 2)規格試験の妥当性が確認されていない場合又は規格試験が設定されていない場合：後発医薬品ガイドラインにある pH1.2~6.8 の複数試験条件で落出プロファイルの同等性を示す。	・落出試験で落出性が同等でなかった場合に実施する。 ・但し、妥当な理由がある場合は不要。	・不潔。 安定性試験
レベル2 (中程度)	成分のグレード ・成分組成は変わらないが、結晶形、粒度等の物性が異なる医薬、添加剤への変更。 ・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の変更を適用できる。 バッチサイズ a)製造機械の換式、作動原理は同じ b)SOP、処方方は類似 c)GMP に従った製造 ・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の変更を適用できる。 場所 ・作業員が異なる製造場所の移動(同じ型式の装置で、SOP、環境、管理が同じ) 装置 ・様式、作動原理が異なる装置への変更。	・後発医薬品ガイドラインにある pH1.2~6.8 の複数試験条件、または規格試験の条件で落出プロファイルの同等性を示す ・但し、規格試験の条件で行えるのは、その条件の妥当性が示されている場合に限る。	・30 分で 85%以上落出しない治療薬濃度の低い医薬品、経口性医薬品 ・落出試験で落出性が同等でなかった場合に実施する。 ・但し、妥当な理由がある場合は不要。	・長期安定性 (1 パッチ) 及び 加速安定性 (3 パッチ)	・成分組成は変わらないが、結晶形、粒度等の物性が異なる医薬、添加剤への変更。 ・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の変更を適用できる。 ・製造機械の10倍を超え変更。 a)製造機械の換式、作動原理は同じ b)類似の SOP、処方方は同等 ・申請あるいはシナジーシフトの範囲内の混合時間、操作ステップの変更。 ・後発医薬品ガイドラインにある pH1.2~6.8 の複数試験条件、または規格試験の条件で落出プロファイルの同等性を示す ・但し、規格試験の条件で行えるのは、その条件の妥当性が示されている場合に限る。	・落出試験で落出性が同等でなかった場合に実施する。 ・但し、妥当な理由がある場合は不要。	・長期安定性 (1 パッチ) 及び 加速安定性 (3 パッチ)	
レベル3 (高度)	製造工程 ・上記の範囲を超える変更。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。 上記以外の薬製。	・後発医薬品ガイドラインにある pH1.2~6.8 の複数試験条件で落出プロファイルの同等性を示す。	・治療薬濃度が広く、全ての落出試験条件下で 30 分以内に 85%以上落出する医薬品であり、かつ落出試験で同等性が示された場合を除いて、全ての医薬品について実施する。 ・但し、妥当な理由がある場合は不要。	・長期安定性 (3 パッチ) 及び 加速安定性 (3 パッチ)	・上記の範囲を超える変更。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。 ・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の変更を適用できる。 ・申請あるいはシナジーシフトの範囲外の混合時間、操作ステップの変更、但し、単純な混合工程における混合時間の変更を除く。 ・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の変更を適用できる。	・後発医薬品ガイドラインにある pH1.2~6.8 の複数試験条件で落出プロファイルの同等性を示す。	・治療薬濃度が広く、全ての落出試験条件下で 30 分以内に 85%以上落出する医薬品であり、かつ落出試験で同等性が示された場合を除いて、全ての医薬品について実施する。 ・但し、妥当な理由がある場合は不要。	・長期安定性 (3 パッチ) 及び 加速安定性 (3 パッチ)

変更の水準	項目	FDA SUPAC-IRガイドライン 変更内容	溶出試験	比較試験	安定性試験	FDAへの報告																																				
レベル1 (程度)	処方	<ul style="list-style-type: none"> 製剤の品質及び性能に明らかな影響を与えるおそれのない変更 【例】 a.着色剤、香料の一部あるいは全部を除く場合 印刷インク成分を他の承認済成分に変更する場合 b.規定した範囲内での添加剤の配合量(W/W)の変更 (レベル2に記載の変更を参照)	<ul style="list-style-type: none"> 規格の溶出試験(1ポイントのみ) 	<ul style="list-style-type: none"> 不要 	<ul style="list-style-type: none"> 規格の品質試験 長期安定性(1バッチ) 	<ul style="list-style-type: none"> 年次報告書 (長期安定性を含めた全情報) 																																				
	パッケージ	<ul style="list-style-type: none"> パッケージ/容器/ラベルの10倍以下の変更で、試験バッチと生産バッチとが 1) 製造設備のデザインと操作原理が同じ 2) CGMP に従っている 3) 処方、製法、SOP、管理が同じ 	<ul style="list-style-type: none"> 規格の溶出試験(1ポイントのみ) 	<ul style="list-style-type: none"> 不要 	<ul style="list-style-type: none"> 規格の品質試験 変更届出書と最新の製造記録 長期安定性(1バッチ) 	<ul style="list-style-type: none"> 年次報告書 (長期安定性) 																																				
	場所	<ul style="list-style-type: none"> 単一施設内 装置、SOP、環境(温度/湿度)条件及び管理が同じ。 管理上の情報と施設の所在地を除いて製造記録が同じ 作業員が両方の製造場所に共通。 (共通の作業員:作業員が当該施設に既に勤務しており、製造工程に充分な経験を有する) 	<ul style="list-style-type: none"> 規格の溶出試験(1ポイントのみ) 	<ul style="list-style-type: none"> 不要 	<ul style="list-style-type: none"> 規格の品質試験のみ。 安定性試験は不要。 	<ul style="list-style-type: none"> 年次報告書 																																				
	装置	<ul style="list-style-type: none"> 1) 製剤成分の搬送系が非自動化又は非機械的装置から自動化又は機械化された装置に変更する場合 2) デザインと操作原理は同じだが、能力が同等もしくは異なる代替装置に変更する場合 	<ul style="list-style-type: none"> 規格の溶出試験(1ポイントのみ) 	<ul style="list-style-type: none"> 不要 	<ul style="list-style-type: none"> 規格の品質試験 変更点の記載と新しい製造記録 長期安定性(1バッチ) 	<ul style="list-style-type: none"> 年次報告書 (長期安定性) 																																				
	製造工程	<ul style="list-style-type: none"> 申請/リデザイン/レベル1の範囲内での製造プロセスの変更(混合回数、操作速度を含む)。 	<ul style="list-style-type: none"> 規格の溶出試験(1ポイントのみ) 	<ul style="list-style-type: none"> 不要 	<ul style="list-style-type: none"> 規格の品質試験のみ。 安定性試験は不要。 	<ul style="list-style-type: none"> 年次報告書 																																				
レベル2 (中程度)	処方	<ul style="list-style-type: none"> 製剤の品質及び性能に重大な影響を及ぼすおそれのある変更。薬物の治療域、溶解性、透過性により必要要件が異なる。 【例】 a.添加剤のグレード変更 b.レベル1を超え規定の範囲内での添加剤量の変更 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>(全処方量に対して)</th> <th>レベル1</th> <th>レベル2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>賦形剤</td> <td>±5%</td> <td>±10%</td> </tr> <tr> <td>崩壊剤</td> <td>±3%</td> <td>±6%</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>±1%</td> <td>±2%</td> </tr> <tr> <td>結合剤</td> <td>±0.5%</td> <td>±1%</td> </tr> <tr> <td>清涼剤</td> <td>±0.25%</td> <td>±0.5%</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>±1%</td> <td>±2%</td> </tr> <tr> <td>流動化剤</td> <td>±1%</td> <td>±2%</td> </tr> <tr> <td>タルク</td> <td>±0.1%</td> <td>±0.2%</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>±0.1%</td> <td>±0.2%</td> </tr> <tr> <td>フィルムコート</td> <td>±1%</td> <td>±2%</td> </tr> <tr> <td>変更全体で</td> <td>5%以下</td> <td>10%以下</td> </tr> </tbody> </table>	(全処方量に対して)	レベル1	レベル2	賦形剤	±5%	±10%	崩壊剤	±3%	±6%	その他	±1%	±2%	結合剤	±0.5%	±1%	清涼剤	±0.25%	±0.5%	その他	±1%	±2%	流動化剤	±1%	±2%	タルク	±0.1%	±0.2%	その他	±0.1%	±0.2%	フィルムコート	±1%	±2%	変更全体で	5%以下	10%以下	<ul style="list-style-type: none"> 【ケースA】:高透過性、高溶解性(BSCクラス1) 適合:試験液が0.1N塩酸で15分で85%以上溶出する 不適の場合はケースB,Cの試験を行う。 【ケースB】:低透過性、高溶解性(BSCクラス3) 規格試験の試験液 【ケースC】:高透過性、低溶解性(BSCクラス2) 水,0.1N塩酸,USP緩衝液(pH4.5,6.5,7.5)の5種 外面活性剤使用可能。 溶出プロファイルが変更前後で同等	<ul style="list-style-type: none"> 不要 ケースA,B,Cに該当しない場合はレベル3参照。 	<ul style="list-style-type: none"> 規格の品質試験と製造記録 加速安定性(1バッチ,3ヶ月) 長期安定性(1バッチ) 	<ul style="list-style-type: none"> 事前承認のための追加申請書 (加速安定性を含めた全情報) 年次報告書 (長期安定性)
(全処方量に対して)	レベル1	レベル2																																								
賦形剤	±5%	±10%																																								
崩壊剤	±3%	±6%																																								
その他	±1%	±2%																																								
結合剤	±0.5%	±1%																																								
清涼剤	±0.25%	±0.5%																																								
その他	±1%	±2%																																								
流動化剤	±1%	±2%																																								
タルク	±0.1%	±0.2%																																								
その他	±0.1%	±0.2%																																								
フィルムコート	±1%	±2%																																								
変更全体で	5%以下	10%以下																																								

場所	<ul style="list-style-type: none"> ・接続する敷地間又は隣接した市街区間 ・装置、SOP、環境(温度/湿度)条件及び管理が同じ。 ・管理上の情報と施設の所在地を除いて製造記録が同じ ・作業員が両方の製造場所に共通。 	<ul style="list-style-type: none"> ・規格の溶出試験(Iポイント)のみ。 	<ul style="list-style-type: none"> ・不要。 	<ul style="list-style-type: none"> ・新しい施設の所在地と最新の製造記録。 ・規格の品質試験 ・長期安定性(1バッチ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・変更時に行う届出文書 ・年次報告書 ・長期安定性
装置	<ul style="list-style-type: none"> ・デザインと操作原理が異なる装置への変更。 	<ul style="list-style-type: none"> ・[ケースC]の試験 溶出プロファイルが変更前後で同等 	<ul style="list-style-type: none"> ・不要。 	<ul style="list-style-type: none"> ・規格の品質試験。 ・変更点の記載と新しい製造記録 安定性: <ul style="list-style-type: none"> (SBI有) 加速安定性(1バッチ、3ヶ月) 長期安定性(1バッチ) (SBI無) 加速試験(3バッチ、3ヶ月) 長期安定性(3バッチ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・事前承認のための追加申請書 ・(変更の妥当性) ・年次報告書 ・長期安定性
製造工程	<ul style="list-style-type: none"> ・申請/バリデーションの範囲を超えた製造プロセスの変更(混合回数、操作速度を含む)を対象とする。 	<ul style="list-style-type: none"> ・[ケースB]の試験 溶出プロファイルが変更前後で同等 	<ul style="list-style-type: none"> ・不要。 	<ul style="list-style-type: none"> ・規格の品質試験。 ・変更点の記載と新しい製造記録 長期安定性(1バッチ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・変更時に行う届出文書 ・年次報告書(長期安定性)
レベル3 (高変)	<ul style="list-style-type: none"> ・製剤の品質及び性能に重大な影響を及ぼす可能性が高い変更(新たな添加剤を加えたり、添加剤を抜いたりする場合と同様の影響を及ぼす変更)、薬物の治療域、溶解性、透過性により必要要件が異なる。 [例] a.治療域の狭い薬物でレベル1の範囲を超えた添加剤の質量の変更 b.レベル2のケースA~Cの溶出基準を満たさない全ての薬物 c.低溶解性-低透過性薬物でレベル1の範囲を超えた添加剤量の変更 d.レベル2の範囲を超えた添加剤量の変更 	<ul style="list-style-type: none"> ・[ケースB]の試験。 溶出プロファイルが変更前後で同等 	<ul style="list-style-type: none"> ・比同等性試験が必要 ・但し in vivo/in vitro 相関が判明している場合は不要 	<ul style="list-style-type: none"> ・規格の品質試験と製造記録 安定性: <ul style="list-style-type: none"> (SBI有) 加速安定性(1バッチ、3ヶ月) 長期安定性(1バッチ) (SBI無) 加速安定性(3バッチ) 長期安定性(3バッチ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・事前承認のための追加申請書 ・(加速安定性を含めた全情報) ・年次報告書 ・長期安定性
場所	<ul style="list-style-type: none"> ・隣接していない敷地間又は隣接していない市街区間 ・同一の装置、SOP、環境(温度/湿度)条件及び管理が新しい場所の製造プロセスに用いられる。 ・管理上の情報、施設の所在地と言語翻訳を除いて製造記録が同じ。 	<ul style="list-style-type: none"> ・[ケースB]の試験。 溶出プロファイルが変更前後で同等 	<ul style="list-style-type: none"> ・不要。 	<ul style="list-style-type: none"> ・新しい施設の所在地と最新の製造記録。 ・規格の品質試験。 安定性: <ul style="list-style-type: none"> (SBI有) 加速安定性(1バッチ、3ヶ月) 長期安定性(1バッチ) (SBI無) 加速安定性(1バッチ、3ヶ月) 長期安定性(1バッチ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・変更時に行う届出文書 ・年次報告書 ・長期安定性
装置	<ul style="list-style-type: none"> ・(設定なし) 	<ul style="list-style-type: none"> ・[ケースB]の試験。 溶出プロファイルが変更前後で同等 	<ul style="list-style-type: none"> ・必要。 ・但し in vivo/in vitro 相関が判明している場合は除外。 	<ul style="list-style-type: none"> ・規格の品質試験。 ・変更点の記載と新しい製造記録 安定性: <ul style="list-style-type: none"> (SBI有) 加速安定性(1バッチ、3ヶ月) 長期安定性(1バッチ) (SBI無) 加速安定性(3バッチ、3ヶ月) 長期安定性(3バッチ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・事前承認のための追加申請書 ・(変更の妥当性) ・年次報告書 ・長期安定性
製造工程	<ul style="list-style-type: none"> ・(設定なし) 	<ul style="list-style-type: none"> ・[ケースB]の試験。 溶出プロファイルが変更前後で同等 	<ul style="list-style-type: none"> ・必要。 ・但し in vivo/in vitro 相関が判明している場合は除外。 	<ul style="list-style-type: none"> ・規格の品質試験。 ・変更点の記載と新しい製造記録 安定性: <ul style="list-style-type: none"> (SBI有) 加速安定性(1バッチ、3ヶ月) 長期安定性(1バッチ) (SBI無) 加速安定性(3バッチ、3ヶ月) 長期安定性(3バッチ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・事前承認のための追加申請書 ・(変更の妥当性) ・年次報告書 ・長期安定性

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

1. 意見

1. 臨床試験ロット、あるいは、製法変更前の製剤3ロットのいずれを優先させるか？

2. 溶出規格に適合しなかった場合は、どうするか。

本ガイドラインの対象外。

3. 製法変更の基準とすべき製剤は、臨床ロットか変更前のロットか？

原則、臨床ロットである。但し、承認が古い医薬品は、市販製剤を基準としてよい。現行の市販製剤を基準として製法変更した場合は、それ以降の変更は基準とした製剤を基準とする。

(1)全般

・分類が多くなり、ガイドラインが複雑になるため、各変更項目をレベルで一括りにして効率化を図るのは理解できますが、例えば、「装置」の項で攪拌造粒から噴霧造粒への変更によって起こりうる吸収性への影響と「場所の移動」により起こりうる影響が同等であるとは考え難いと思います。従って、SUPAC ほど細分する必要はないと思いますが、溶出試験の規定において吸収性への影響を懸念・考慮した「溶出試験規格の妥当性の確認」及び「規格の溶出試験が識別性に優れている場合」の要否を、変更項目或いは変更内容によって分類もしくは但し書きを付加する等して、使い分けるべきではないでしょうか？

回答：

・ガイドライン本文の「第1章 緒言 本ガイドラインは、経口固形製剤について、…」の部分にある「経口固形製剤」という表記は、このガイドラインの対象製剤に関わる事でありますので、正確な表現に修正をお願いします。（「30分で85%以上溶出する製剤である。あるいは、MR製剤は除く。」と言った加筆説明が要ると思います。）

回答：表題が通常製剤、腸溶製剤となっているので、加筆説明は不要。

・「妥当な理由」「ほとんど影響を与えない」というのが本文中に多用されていますが、Q&Aで具体的な事例を示して頂けないでしょうか。

回答：

- ・目標としてのガイドラインであれば、この内容で良いですが、ガイドラインとして実行するにはまだ厳しい内容ではないかと思えます。

回答：

(2)用語

- ・用語の定義を若干、追加して頂ければと存じます。
例えば、本ガイドライン案における「製法」の定義
なお、緒言中に製造法とありますが、製法と同義でしょうか？

回答：

標準製剤；

- ・「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」の意味が理解しにくいいため、もう少しわかりやすい表現を希望します。

回答：Q&Aで説明することにする。

- ・「十分な溶解度がない場合」とありますが、十分な溶解度の定義は何でしょうか。シンク状態を意味するのでしょうか。

回答：Q&Aで説明することにする。

- ・臨床試験ロットも3ロット予試験を実施するのか、1ロットでよいのか不明瞭です。

回答：3ロットです。Q&Aで説明することにする。

- ・レベル1の変更で、溶出試験及び溶出規格の妥当性がある場合には本試験は規格試験のみで可であるのに対し、(3ロットから1ロットを選択するために)予試験として多くの溶出試験が必要となります。この場合、予試験は不要と考えますが如何でしょうか。
また、この場合、ロット選択に関して、回顧的に十分な溶出(規格試験)のデータがある場合、このデータから標準製剤(ロット)を選択しても妥当と考えますが如何でしょうか。

回答：

(3)要求される試験

- ・「別表参照。生物学的同等性試験による変更前の製剤と・・・・」を「別表参照。生物学的同等性試験及び安定性試験による変更前の製剤と・・・・」に修正してはいかがでしょうか。

回答：

溶出試験；

- ・溶出試験が生物学的同等性試験の項の中にあります。溶出試験はバイオアベイラビリティ

に関連して実施されるわけですが、特に、レベル1の場合溶出試験で生物学的同等性まで言えるのでしょうか。SUPACのように、溶出試験溶出試験で適の場合に、生物学的同等性試験が不要という考え方にし、溶出試験、生物学的同等性試験、安定性試験の3つの項にすべきではないでしょうか？

回答：

- ・「溶出試験の妥当性が確認されている場合」、「溶出試験の条件が識別性に優れている場合」の「妥当性」や「識別性」の確認方法および判断基準はどの様に行うのでしょうか。

回答：Q6A 参照のこと。製法の変化に対して反応する識別性を意味する。

- ・いずれの試験液でも(もしくは原薬の溶解性がpH非依存で)15分で85%以上溶出するような速放性製剤については、先行の各種同等性ガイドラインにおいても1点評価となっており、溶出特性が吸収に及ぼす影響は少ないと考えられるので、溶出試験規格の妥当性確認の有無を問わず、規格試験(1点評価)で評価しても良いのではないのでしょうか。

回答：不要

- ・レベル1の1行目「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。」と5行目「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。」は同一と考えますが、如何でしょうか。もしそうであれば、5行目を削除されては如何でしょうか。

回答：

- ・レベル1における溶出試験の実施は、その用語の定義(レベル1は品質にほとんど影響を与えない変更)から判断しても不適當ではないのでしょうか。

回答：

- ・「規格適合性(1ポイント)」の具体的事例を示して頂けますでしょうか。

回答：

- ・レベル2にある「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章に示す判定基準に従い同等性を判定する。」を、レベル1、1)の表現に合わせるため、「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。」としては如何でしょうか。

回答：

- ・Guidance for Industry ; Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (1997.08)では、f2 関数が適用できない条件の場合、多変量解析等の別の解析法を適用できる選択肢が設けられていますが、本ガイドライン案ではそのような選択肢は必要な

いでしょうか。

回答：

ヒト試験；

- ・「但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。」は、溶出試験で同等性が得られなくても妥当な理由があれば変更してよいとの解釈で問題ありませんか。

回答：

- ・「妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である」と記載されていますが、妥当な理由とはどのようなものか、例示をして頂けると助かります。

回答：

- ・レベル1では「溶出試験において同等と判定されなかった場合、」であるのに対し、レベル2では「溶出試験結果において生物学的に同等とみなされなかった場合、」となっていますが、特別に意図されての文言でしょうか。

回答：同義であり、文章を何れかの表現に揃える。

- ・レベル3のヒト試験中にある「治療濃度域が広い」は不明瞭と考えますが、例示等は可能でしょうか。

回答：「治療濃度域が狭い薬物」のリスト、判定は、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに記載されている。

安定性試験；

- ・レベル1で長期1ロットの試験を要求していますが、何時の時点で変更を実施できるかについても明記すべきだと考えます。試験開始あるいは一定期間までの結果で変更可能となることを希望します。（試験は最後まで実施し、結果を保管する）

回答：Q & Aで説明することにする。レベル1での長期安定性は変更後に製剤の安定性をモニターする目的で行う。変更の可否の判断材料として実施を求めているのではない。

(4)別表

レベル1

製造工程；

- ・「バリデーション範囲内の変更」が入っていますが、当該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と考えます。

回答：

- ・レベル1,2とも、「バリデーションの範囲内か範囲外か」を基準としていますが、本案