

で言う「バリデーション」の定義を明確にする必要があると考えます。バリデーションが、申請前に実施したもののみを意味するのか、申請後であっても別途追加のバリデーション試験を行えばよいのか。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）等を考慮する必要があると考えます。

回答：

レベル2；

成分の物性；

- ・「成分の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」とありますが、例えば粒度の変更とは具体的にどのような場合を言うのでしょうか。また、原薬の結晶形などを変更することは重大な変更と考えられますが中程度の変更とした理由は何かを明確にして頂けますでしょうか。

回答：

- ・粒度等は同一グレードであっても、ロット間により変動があると思われるため、どの程度の物性の変化を“変更”と定義するのか、明確にすべきだと考えます。

回答：

- ・「成分の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」とありますが、添加剤の銘柄が変更されるとすぐにレベル2となってしまいます。原薬の変更だけにできないのでしょうか。

回答：

- ・添加剤の変更に対し、結晶形、粒度等の物性が異なる場合をレベル2としていますが、添加剤は原薬と別項目とし、品質に影響を与える可能性のある添加剤の変更とできないのでしょうか？ 添加剤を変更した場合の製剤特性に与える影響は、当該添加剤の使用目的、使用量等でさまざまなケースが考えられます。これを一律に「物性が異なる」という定義で分類するのは難しく、好ましくないと考えます。

回答：

- ・「成分の物性」に関して、「粒度等の物性が異なる」は各社判断で可でしょうか。

回答：

製造場所；

- ・「作業員が教育、訓練システムが変わる製造場所への移動」は不明瞭となりますが、「作業員に対する教育、訓練システムの基準が変わる製造場所への移動」では如何でしょうか。

回答：当該製剤に対する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」の装置とありますが、「同じ原理」とした方が妥当ではないでしょうか。

回答：

- ・場所の変更では「同じ型式の装置で」、装置の変更には「様式、作動原理が異なる装置への変更」の記述は適当でしょうか。例えば、場所の変更からは装置の記述は削除し、「(SOP、環境、管理は類似)」では如何でしょうか。

回答：

- ・「SOP は同じ」とありますが、製造委託を想定した場合、異なる会社で「同じ SOP」は現実的でないと思います。現状では GMP 上重要な項目について別途委託先に指示を出すことで製品品質が確保できています。今後、製造の委受託が増えると予想される中で、SOP が異なると変更できなくなるとも受け取られかねません。米国 SUPAC でも「同じ SOP」の条件が付いていますが、Q&A で解釈の説明が必要かと思います。

回答：

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、操作スピードの変更」とありますが、既に承認されている製品についてはどの様に考えればよろしいのでしょうか。

回答：

別表下；

- ・「品質に影響を与えない妥当な理由がある場合レベル 1 を適用できる」とありますが、当該変更が品質に影響を及ぼすか否かを検証するということは、言い換えれば、SUPAC の溶出試験、安定性試験に準じたような試験を実施することになるのではないのでしょうか？具体的な例示等を Q&A で解説願えますでしょうか。

回答：

- ・「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」とありますが、妥当な理由とは具体的にどのようなものを指すのか解説願えますでしょうか。

回答：

(5)Q&A；

- ・溶出試験の Q&A : A1) につきましては、IR 製剤について IVIVC を求めることになり、合意できません。IR 製剤の溶出を吸収と関連付けるのは無理があり、溶出はあくまでも vitro での”溶出試験法設定のガイドラインに従った妥当性評価(pH の影響、イオン濃度の影響、side batch の識別性等)”を基本に考えるべきです。従いまして、(Q2&A2) ~ (Q4&A4) も

変更をお願いします。

回答：

- ・ 溶出試験の妥当性について：変更前の製剤は、溶出試験も含めて承認しているはずなので、承認後変更で、規格の妥当性を議論しないといけないのか不明です。ここで言う妥当性とは、「古い申請で溶出試験がなされていない、あるいは妥当性の評価ができていない場合について、溶出試験の妥当性を検討する。」という意味ではないのでしょうか。あるいは、同等性比較用の溶出試験の意味でしょうか。

回答：

- ・ 承認時にこの Q&A に書いてあるような規格の妥当性検討がやられているかどうかということもあるかもしれませんが、IR 製剤に IVIVC を求めることは、現行の国内ガイドラインや SUPAC でも求めていることを踏まえ、溶出試験の Q&A 全体の修正をお願いします。

回答：

- ・ 溶出試験規格の妥当性については、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」の中で考え方が述べられています。本通達は ICH Q6A の日本版で、平成 13 年 7 月以降に申請の新有効成分含有医薬品から対象となっています。本通達の中でも、IVIVC の考え方は MR 製剤について適用しており、IR 製剤については「溶出性がバイオアベイラビリティに著しい影響を及ぼすか？(例えば、開発段階のロットは許容できないバイオアベイラビリティを示したか?)」を根拠として挙げています。USP26<1088> In Vitro-In Vivo Correlations でも、「当初、IVIVC は IR 製剤の方が MR 製剤より容易に得られると予想されていたが、実際にはそうではなく、MR 製剤の方が得やすいと考えられている」と記述されており、IR 製剤について IVIVC を設定根拠の前提とするのは技術的にも困難だと考えます。本通達が施行されていることを考え、論理面の整合性を持たせることが望ましいと考えます。

回答：

(6)その他；

- ・ 徐放性製剤について、製法変更時のガイドライン化の予定はどの様にお考えでしょうか。

回答：

2. Q&A

緒言

Q 1) 前文に“製造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”と記載されているが、変更管理の本来のありかたを具体的に示してほしい。

A 1) 有効性、安全性を重点に考えれば、固形製剤の製造法変更におけるの重要点は薬物吸収、均一性、安定性である。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。ICHQ6Aにあるように、規格とは、試験方法、その試験に用いる分析法に関する記載、ならびにその方法で試験したときの適否の判定基準（限度値、許容範囲あるいはその他の基準）からなるリストと定義され、医薬品が意図した用途に相応しいものであるために適合すべき一組みの基準である。規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つであり、この他にも規格を設定する際の基礎とすべき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、原料の試験、工程内試験、安定性試験など）が必要である。

用語

標準製剤；

Q：市販製剤の製造規模を変更する場合、基準となる変更前の製造規模は市販製剤の規模か？

A：基準は、臨床試験ロットの製造規模で市販製剤の規模ではない。

Q：臨床試験ロットとは？

A：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、臨床試験の最終段階（第III相）で使用されたロットである。臨床試験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（1ロットでよい）を標準製剤とみなすことができる。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。

Q：「臨床試験ロットあるいは製法変更前の製剤3ロット…」の3ロットの条件は。例えば、同一条件で製造した連続する3ロット等。

A：臨床試験ロットあるいは製法変更前の製剤ともに同一条件で製造したロットであれば、いずれのロットから3ロット選択してもよい。

Q：臨床試験ロットまたは製法変更前の製剤が3ロットに満たない場合は、どのようにするのか？

A：2ロットしかない場合は、安定性試験用のロットを加えて、中間の溶出性を示すロットに一

番近いものを標準製剤とする。1ロットしかない場合は、そのロットを標準製剤とみなすことができる。

試験製剤；

Q 1) 試験製剤の定義で、原則として、の記述があるが、その理由は何か。

A 1) 安定性

Q：試験製剤は、原則として実生産におけるロットサイズで製造された製剤とされているが、製造した製剤は市販することができるのか？

A：市販することができる。

要求される試験

溶出試験；

Q：「溶出プロファイルの同等性の確認。規格値の妥当性が示されている場合は、規格に適合することを確認するだけで差し支えない。」とあるが、規格値の妥当性とは具体的にはどのようなことか。

A：

Q 5) 妥当な理由がある場合、界面活性剤を添加できると記載があるが、どのような場合か？

A 5) 界面活性剤を添加した溶出試験でも生物学的に非同等な製剤を識別できるというデータがある場合が相当するが、本ガイドラインが施行される以前に承認された医薬品に関しては、処方変更ガイドラインに記載されている濃度の界面活性剤を添加することができる。但し、治療濃度域の狭い医薬品を除く。(妥当な理由がある場合は、規格の試験液を使用できる？)

Q：「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。

A：

Q：難溶性薬物の溶出試験で界面活性剤を添加できるとのことですが、その種類、濃度は独自に決めることができますか。

A：上記のA 5 参照。(妥当な理由がある場合は、規格の試験液を使用できる？)

Q 1) ガイドラインに溶出試験の妥当性という言葉が出てくるが、それはどうゆうことか？

A 1) 薬物吸収を評価したい溶出試験は薬物吸収との関連づける何らかのデータが無ければ試験自体意味をなさない。用量に対し溶解度が比較的高くかつ吸収の良い薬物は多少の溶出特性の違いが吸収に影響を与えることが少ない。一方、吸収は良いが溶解度が比較的低いものは溶出特性が吸収に大きく影響を与える。このように製剤開発段階において溶出試験結果がもつ意義を評価し、溶出試験法に妥当性を織り込んでおくことが必須である。試験設定には

開発段階において製剤用量に対する溶解度を考慮し、溶出特性に影響を及ぼす原薬、製剤処方、製造法の要因をヒトでの吸収の試験を行うなどして妥当性を評価しておくことが必須である。

Q 2) 上のようなデータがない場合はどうするのか？

A 2) 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、薬剤特有の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。

Q : 上記の A2 について「溶出試験の妥当性」について in vivo と in vitro の相関を取ることが理想的なことであるが、現実には難しい点がある。その中で「許容範囲を超える変更を行うには、薬剤特有の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。」と記載されていますが、具体的にはどのようなことをするのでしょうか。

A :

Q : 溶出試験で規格の試験法を用いることができる場合があるが、承認前では、当該の試験法の妥当性が確認されていても、この試験法は未だオーソライズされていません。承認前での変更（例えば PAI までの製造規模変更、場所変更など）において、このようなオーソライズされていない規格試験法で変更前後の同等性を確認するというのは適切といえるのでしょうか。

A :

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 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、著しい製法変更まで保証できる規格とはなっていないことによる。広い範囲の製法変更に対して、溶出試験規格を適用する場合は、それに適用しても問題がないことを説明する必要がある。

Q 4) 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 4) 溶出試験の規格で生物学的同等性を保証できるのは、規格設定の根拠となっ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。

ヒト試験；

Q：規格及び試験方法に設定された溶出試験で同等と判定されなかつた場合、「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。」とあるが、後発医薬品ガイドラインに示された溶出試験を実施しないで、ヒトでの生物学的同等性試験を行ってよいのか。

A：溶出試験を実施しないで、ヒトでの生物学的同等性試験を行って差し支えない。

Q：ヒト試験の項で、「但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。」との記載があるが、妥当な理由とは具体的にはどのようなものが考えられるのか。

A：

別表

レベル；

Q：委託の取り扱い

Q：二つ以上の項目を同時に変更する場合の取り扱いはどうなるのでしょうか

A：二つ以上の項目を同時に変更した場合は、大きな変更になる可能性があるため、特に難溶性医薬品については、妥当性を十分、示すこと。

Q：変更項目が複数にわたる場合は、変更水準の最も大きいレベルでの試験が要求されることを明記してください（確認したい）。

A：

Q：レベル1の変更条件で製造工程（申請あるいはバリデーション範囲内の混合、操作スピードの変更）とバッチサイズ（10倍以内の変更）との関連はあるか。例えば9倍のスケールアップで操作スピードが変更する場合はどうなりますか。

A：

Q：粉碎機のスクリーンサイズの変更はレベル1に相当するのでしょうか

A：

Q：造粒液量を変更した場合はレベル2に相当するのでしょうか

A：

Q：攪拌造粒から流動層造粒への変更はレベル2に相当するのでしょうか

A：

Q：湿式造粒工程における溶媒の変更はレベル3に相当するのでしょうか

A :

Q : 錠剤の形状変更はどうなるのでしょうか

A :

Q : 1 工場で複数棟があり棟毎に資格認定基準がある場合、工場内の部署間移動は、レベル 2 になるのですか。

A :

Q : 作業員が変わるとレベル 2 となるのは何故ですか？

A :

Q : 「教育・訓練システムが共通の作業員」での教育・訓練システムが共通とは具体的にはどのようなことを指すのか。

A :

Q : 品質にほとんど影響を与えない製造規模の変更とはどの程度の変更か？

A : 通常は臨床試験ロットの製造規模の 10 倍以内の変更である。

Q : 「品質に影響を与える可能性がある製造規模の変更」とは具体的にはどのようなことを指すのか。

A : 通常は臨床試験ロットの製造規模の 10 倍以上の変更である。

Q : 製造規模 10 倍はスケールアップ/ダウンともに適用と考えてよいでしょうか。(ダウンの場合は 1 / 10)

A :

Q : 「申請あるいはバリデーション範囲内の混合」の申請とは製造承認事項(現在)、販売承認事項(薬事法施工後)という解釈でよいでしょうか。

A :

Q : 操作スピードとは具体的にはどういったことでしょうか。

A :

安定性試験 ;

Q 1) 安定性試験がガイド入っているが、どこまでのデータをもって変更を行うのか？

A 1) 変更後のモニターが目的であるので、試験内容については各企業の自主的判断である。

Q 2) レベル1においても長期安定性試験が必要なのはなぜでしょうか？レベル1の安定性試験の要件が外国の要件と比べ厳しくなっているのはなぜか？

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。これがICHQ7Aの安定性モニターにあるように要件化されれば、将来レベル1では安定性を要件からはずすことになる。

Q：レベル3で製造ロットが少ない…必ずしも3ロットを必要としない」3ロットを必要としない生産頻度の目安はありますか。各社の判断でしょうか。

A：

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うするのか？

A 1) 現在(平成14年12月2日) これら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手続き整備が行われる予定である。おおむねレベル1, 2に関しては届け、年次報告書で処理され、レベル3では妥当性データを提出し短期間の審査をする方向であろう。いずれにせよ、変更の妥当性は企業で変更管理において担保しておくべきものである。

Q 2) 現在の行政制度では製造法を十分記載していないが、変更の基点を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。将来はCTDによる申請書が基点となることが期待される。

JPAC-IR案及びQ&A案に関する意見

2003年3月13日

東薬工・大薬協製剤研究委員会

1. 用語

1. 用語(東西の意見)

【ガイドライン案について】

- 臨床試験に用いた製剤と市販製剤との製法変更は、対象外とすることを要望します。理由としては、臨床試験ロットと最初に上市される市販製剤との間のデータは比較的厚いが、市販後の製剤変更に関するデータが薄いのが現状の問題点で、市販後の製剤変更に焦点を当てるべきと考えます。
- もし、臨床試験に用いた製剤と市販製剤との製法変更もこのガイドラインの対象にするのであれば、現在の文章からは分かりにくく、明確に記載された方がよいと考えます。
- Q&Aとの関係で、基準製剤の考え方がわかりにくいので、説明を加えた方がよいと思います。

1. 用語(東西案)

【Q&Aについて】

1.用語: Q1.基準製剤/Q2.臨床試験ロット、製法: Q1.製造規模の基準

Q1)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？

A1)原則、臨床試験ロットである。

承認が古い医薬品は、市販製剤を基準とすることができる。但し、市販製剤を基準として製法変更した場合、以後、製法変更する場合は、“基準とした市販製剤”を基準とする。製法の変更が重ねられて、基準となる製剤が変遷するのを防ぐためである。生物学的同等性試験を実施するにあたっての対照製剤としては、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ロットから選んだ標準製剤を用いる。

Q2)臨床試験ロットとは？(有効性・安全性が確認されたロットとは通常Phase3の製剤である)

A2)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。

1. 用語(東西の意見)

【Q&Aについて】 以下の意見は基準製剤に関するものです。

- Q1: 製法変更されることを想定した場合、「①臨床試験ロット→②市販製剤(実生産ロット)→③製法変更された市販製剤(実生産ロット)」のケースが多いと考えます。
①と③を用いて実施することを推奨しているのがA1,A2と存じますが、①=②としているのが現在のレギュレーションの考え方ではないでしょうか？それをサポートしているのが品質試験結果と考えます。PKデータがあるのは①ですから、科学的には好ましい考え方ですが、レギュレーションの現状と本ガイドラインにギャップがあるように感じます(②と③を比較することも否定しないのがよいと考えます。実際、多くの患者に投与され市販後調査のデータが取得されているのは②です)。
- Q1: 用語のQ1と関連して、製法のQ1でも、「臨床試験ロットを基準とする」だけが適当か疑問です。また、変更手続きのA2では「GMPにおける製品標準書の記載を基点とする」、すなわち②を基準としているのではないのでしょうか？

1. 用語(東西の意見)

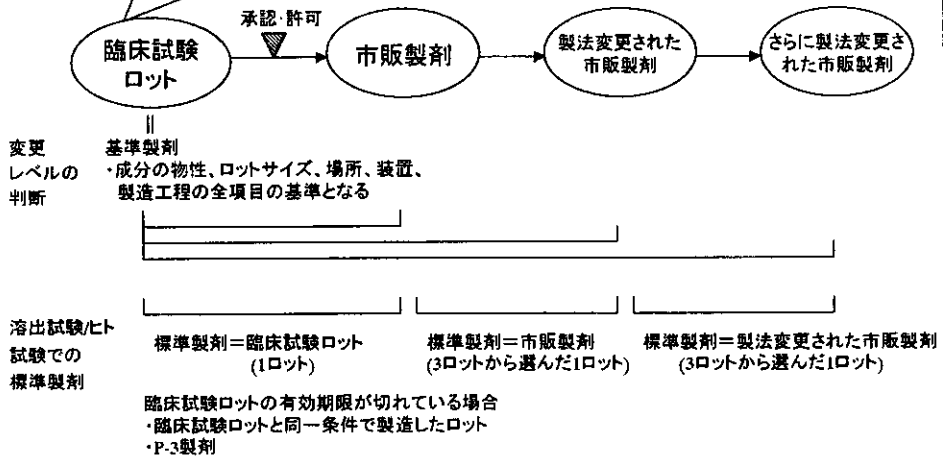
【Q&Aについて】

Q1: 提案の基準製剤の考え方に従うと、過去に製法変更されている製剤の製造場所を変更する場合、基準となる製剤は過去に製造されていた製法変更前の製剤となります。しかし、実際には時間が経過してから基準製剤を製造することは不可能な場合が多いのが実状です。例えばすでに製造施設が移動している場合や、製造機械を更新している場合があります。これは、「臨床試験ロット」及び「基準とした市販製剤」の何れを基準とする場合についても生じます。また、市販製剤の有効性・安全性はPMSを通してモニターされています。そこで、原則は「基準とした市販製剤」を基準製剤として良いが、妥当な理由がある場合には当該変更前の製剤を基準製剤としてさしつかえないとすべきと考えます。

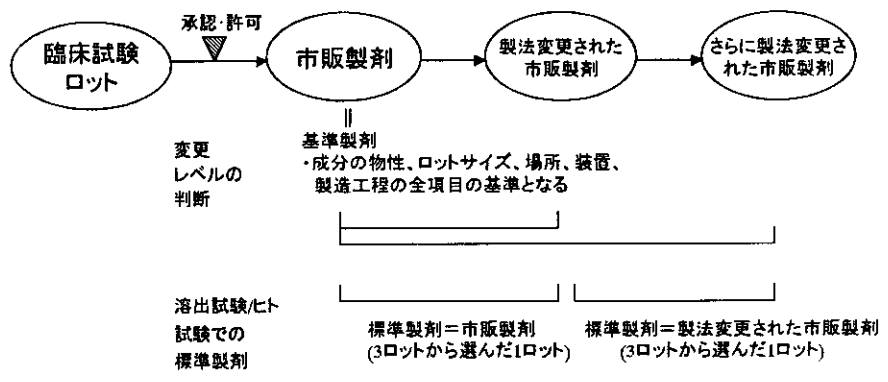
次ページ以降に、基準製剤の考え方をイメージにまとめてみました。
現行案の考え方は次のような内容ではないでしょうか？

レベル: **承認の新しい医薬品の場合** の基準製剤の現行? 案

・「医薬品の臨床薬物動態試験」で定義する「最終製剤」ロット
 ・後発医薬品では先発品とのヒトBE試験に用いた製剤ロット



レベル: **承認が古い医薬品の場合** の基準製剤の現行案



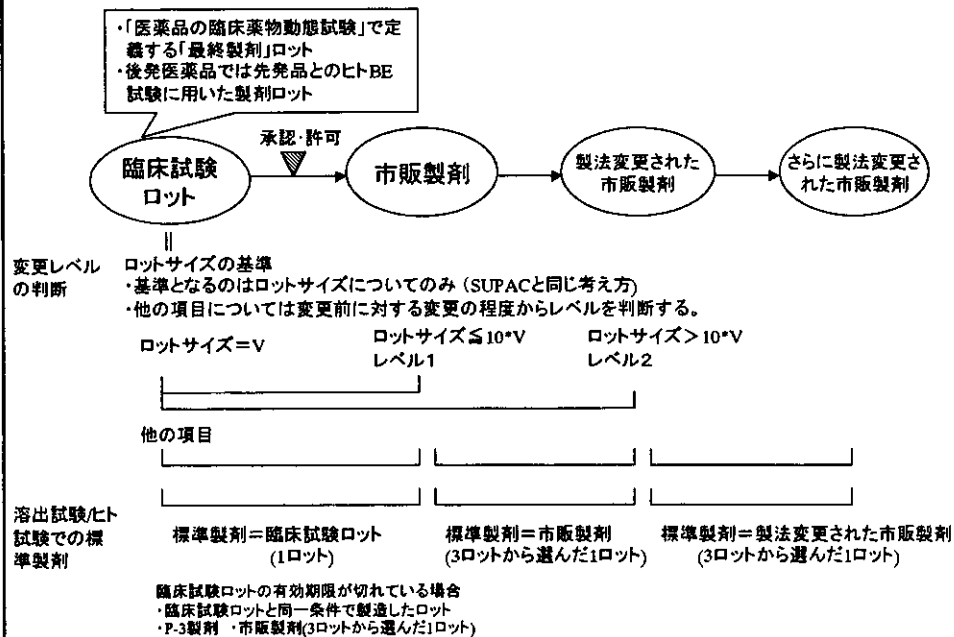
1. 用語(東西の意見)

【現行案の基準製剤の問題点】

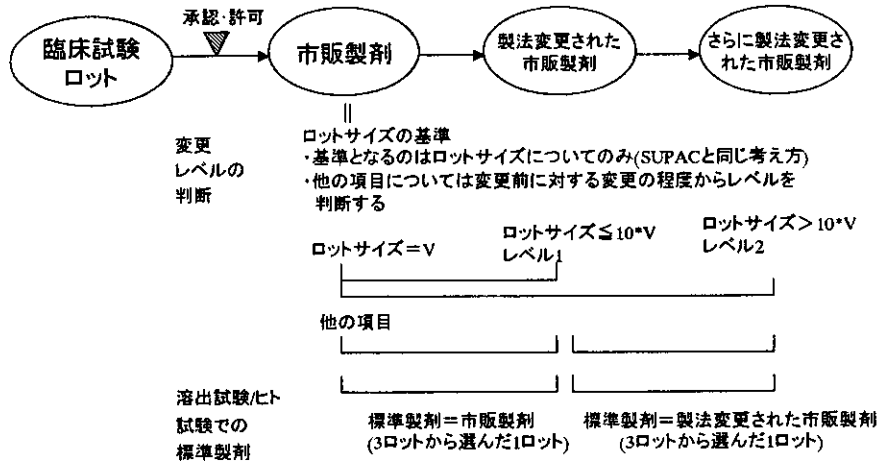
- 時間経過や施設・設備の変更等により、現実的に溶出試験やヒト試験を実施して比較できるのは、変更前後の製剤ロットについてであり、「臨床試験ロット」や「基準とした市販製剤」と比較できない場合が殆どです。変更レベルを決める基準ロットと実験的に比較対照とするロットとがズレてきます。変更前後での同等性を確認しながら経時的に繋いで行く方法しかないと考えます。
- 仮に、最初の変更がレベル2(あるいは3)であった場合、それ以降の変更が製剤の品質に影響を与えないレベル1であっても、「臨床試験ロット」や「基準とした市販製剤」を基準にすると全てレベル2(あるいは3)になる。
- 例えば、場所をA→B→Aと変更した場合、変更として扱われなくなる。Aに戻す間に長い年月が経過していた場合、Aの作業者が替わっている、あるいは教育訓練システムも時代とともに変わっている可能性がある。

これらの点を考慮して、次ページ以降の案を提案します。

レベル: 承認の新しい医薬品の場合 の基準製剤の東西案



レベル: 承認が古い医薬品の場合 の基準製剤の東西案



1. 用語(東西の意見)

【Q3.試験製剤】

Q3) 試験製剤の定義に「原則として」という記載があるが、その理由は何か？

A3) 変更後に実生産ロットで安定性試験のデータを得ることを前提として、小規模スケールのロットで試験できるように「原則として」の文言を挿入した。



A3を本文中に反映して欲しい

試験製剤

原則として、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試験製剤とすることで差し支えない。

2. 製法の変更

2. 製法の変更(日薬連GMP委員会からの追加意見)

【Q2.バリデートされた範囲】

Q2)「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(薬事法施工後)という解釈でよいか。
- ・「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？
- ・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、バリデーションが、申請前に実施したもののみを意味するのか、申請後であっても別途追加のバリデーション試験を行えばよいのか。
- ・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)、等、「バリデーション」の定義を明確にする必要があるのではないのでしょうか？

(日薬連GMP委員会からの追加意見)

設定された条件の変更は変更管理の対象であって、変更した条件で一定の品質ができることを検証するのがバリデーションではないか。バリデーションの範囲内/外かという基準自体が不適切でないか。

2. 製法の変更(東西の意見)

【Q2.バリデートされた範囲】

SUPAC-IR Q&A

Q:バリデートされたレンジとは何のことか？

A:特定の製造工程で上限と下限がバリデートされていることを意味している。例えば、粉体の混合で、要求される時間がその例であり、粉体の適当な混合に必要なとされる最大・最小時間のことである。

Q:開発報告には、工程パラメータの範囲を含んでいなければならないと理解している。……レベル1の変更を行う場合、バリデーションはどこまでの範囲を扱うのか。……

A:バリデーション報告は、設計許容範囲の上限、下限の製造バッチ群を含み、これらが品質特性に合致することを保証する適切な試験結果を伴っていなければならない。……将来のレベル1のSUPAC-IR変更に対しては、申請者は、申請書記載の認可されたバリデーション範囲を用いなければならない。

(東西の意見)

レベル1の変更がバリデートされた範囲内ののものであっても、その変更が製剤の品質に「殆ど影響を与えないことを確認」することが目的であれば、確認のための試験内容(溶出試験、安定性試験)は現行案より軽く、SUPACと同程度にして欲しい。

2. 製法の変更(東西の意見)

【Q3. 同じSOP】

Q3)「SOPは同じ」とありますが、製造委託の場合、異なる会社で「同じSOP」は現実的でないと思います。現状ではGMP上重要な項目について別途委託先に指示を出すことで製品品質が確保できています。今後、製造の委受託が増えると予想される中で、SOPが異なると変更できなくなるとも受け取られかねません。米国SUPACでも「同じSOP」の条件が付いていますが、Q&Aで解釈の説明が必要かと思います。

A3)

Q6)製造委託の場合、製法変更のレベルはどう判断すればよいのか？

[東西で作成した回答案]

A6)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。(中略)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(略)

2. 製法の変更

【Q7. Multiple Change】

Q7) 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

A7) 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。

変更が僅か、中程度か、大きいかは、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、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有意に変化させる可能性が高い変更であっても、溶出試験でその変化が十分チェックできるのであれば、複数項目を変化させても、レベル1あるいはレベル2の溶出試験を適用できるが、問題となるのは、その変化がチェックできない医薬品であり、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。



2. 製法の変更(東西の意見)

【Q7. Multiple Change】

Q6) 製造委託の場合、製法変更のレベルはどう判断すればよいのか？

[東西で作成した回答案(SUPACの考え方と同じ)。A5とは一致させていない。]

A6) 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。(中略)

製造委託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、最も高いレベルを選択することとなる。

(青柳先生から頂いたDr.Mallinowskiのコメント)

If multiple changes of level 2 at the same time are submitted, do you treat it as the change of level 2 or level 3?

この場合、全てのケースをレベル3としてしまうのは話が最も簡単であるが、ケースバイケースによる。例えば、機械を変更しても溶出が同じで、製造工程を変更しても溶出が同じ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。

2. 製法の変更(東西の意見)

【Q7. Multiple Change】

- 東西メンバーの中でも、欧米のコンサルタントから、SUPACのように最も高レベルで良いとの見解をもらった事例があります。
- ガイドラインの汎用性から考えて、ガイドラインでは一般的な事例に対して規定し(変更項目内で最も高いレベル)、変更項目間の相互作用が懸念されるようなケースについては、個別に当局と相談する対応を要望します。

3. 溶出試験

3. 溶出試験(東西の意見)

【ガイドライン案について】

- 標準製剤を選択する場合、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ようにすべきと考えます。
- レベル1の変更に、ガイドラインで定義されている各試験液で15分以内85%以上溶出の速放性製剤に関しては、変更の種類に応じて但し書きで規格試験のみで良い等の記述はできないでしょうか。
- レベル2の変更に、「製造場所(及び規模)の変更に、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ことができる」とすべきと考えます。

3. 溶出試験(東西の意見)

【ガイドライン案について】

- 本ガイドライン案において製造スケールを変更した場合、規格の溶出試験方法の妥当性が確認されていれば、規格に適合するだけで良いが、規格の溶出試験方法の妥当性(Vivoとの相関性)が確認されているケースは極めてまれであり、レベル1の変更に際しても場合によっては、複数条件での溶出プロファイルの同等性を確認する必要が生じ、もし溶出プロファイルの同等性が得られなければヒトでの試験が必要となります。FDAのSUPAC-IRについては、特に基準製剤の定義はなく、また規格の溶出試験についてもその妥当性にまで言及はされていないことを考慮すると、本ガイドライン案の内容は厳し過ぎるとともに、現実的ではないと考えられる。SUPAC-IRとの整合性を考慮していただきたい。
- レベル2の場所の変更に際して、同型機器、同スケール、同条件で製造する場合は、他のレベル2の変更に比べて品質に与える影響は少ない(場所の変更は他に比べて非常に軽微な変更である)と考えます。(溶出試験の妥当性にかかわらず)規格試験条件での溶出プロファイルの同等性でよいと考えます。