

### 3. 溶出試験(東西の意見)

【Q&Aについて:Q2. 溶出試験の識別性】

Q2)溶出試験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。

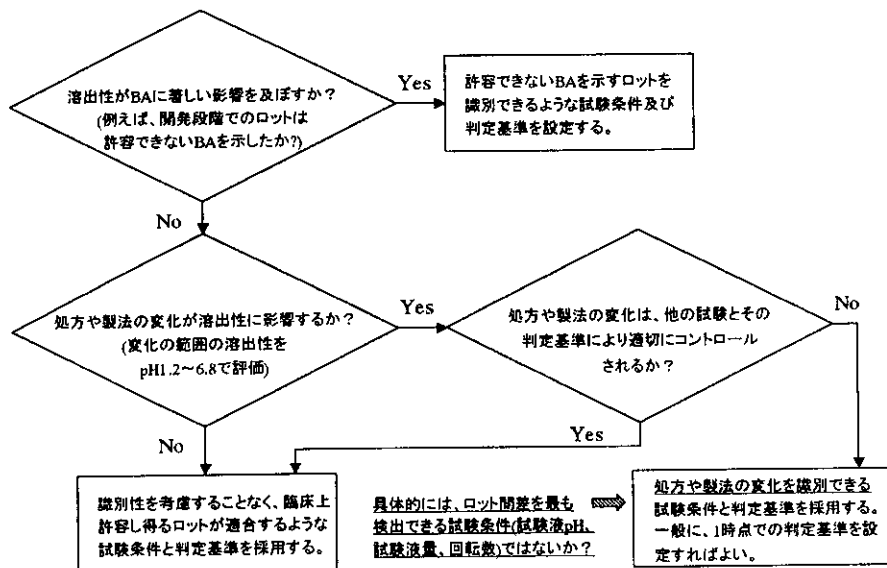
A2)製法の変化に対する識別性である。処方変更した場合と製法変更した場合とでは、識別性の優れた条件が異なることがある。



- ・識別すべきは「製法の変化」ではなく、製法の変化に伴う「品質の変化」であるはず。
- ・製法の変化に対する識別性を確認する手段は？
- ・「識別性」という用語は、「品質」に対する言葉で、「識別性に優れた溶出試験」とは以下の2つが考えられる。この場合は②？
  - ①BAIに影響を与えるであろう品質の相違を識別できる溶出試験
  - ②製法変更起因する品質の変化(相違)を識別できる溶出条件(それがBAIに影響を与える、与えないにかかわらず)
- ・「処方変更した場合と製法変更した場合とで識別性の優れた条件が異なる」というのはどのような意味でしょうか。

### ICH Q6A、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(医薬審568号)

速放性製剤の試験条件と判定基準の設定



## 4. 安定性試験

### 4. 安定性試験(日薬連GMP委員会からの意見)

#### 【ガイドライン案について】

- 成分組成比の取扱いは「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」に従うことになるかと理解していますが、こちらには安定性試験の規定がありません。ガイドライン間の整合性をとるべきだと考えます。

#### 【Q2:レベル1での長期安定性】

- レベル1は変更内容が軽微で品質にほとんど影響を与えないものであり、東西製剤研究委員会と同様の意見として「長期安定性試験」は不要として頂きたい。例えば製造規模の変更についても、製造必要量に応じた変動は製造現場では多く発生する事例であり、その都度長期安定性を確認する必要はないと判断できる事例が多く、長期安定性試験の必要性はないと考えます。
- GMP要件の議論に対する意見は、特にありません。ただし、安定性試験の運用に付いては、特に製品品質への影響を殆ど考えられない変更に対する規定(ガイドライン)を設けることは、決して好ましくなく、自己担保としていただけるようお願いしたい。

#### 4. 安定性試験(日薬連GMP委員会からの意見)

##### 【確認させて頂きたい点】

- 変更手続きと関連して、届出、年次報告、事前届出の何れの場合も、安定性試験はモニタリングが目的であり、試験内容ならびに安定性を確認するための試験期間は企業の自主判断で、特に規定されないという解釈でよろしいでしょうか。
- 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ますが、正しいでしょうか。

#### 4. 安定性試験(東西の案)

##### 【Q2. レベル1での長期安定性】

レベル1から安定性を除いて頂けることを要望します。

また、レベル1で安定性を要件とする場合は、以下のような追記を要望します。

A2) 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要件に拘らず企業が自主的に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。

当該変更が安定性に影響を及ぼさないという妥当な理由がある場合は、レベル1の安定性試験は不要である。

この部分は本文にも入れて頂けないでしょうか。

## 5. 変更手続き

### 5. 変更手続き(日薬連GMP委員会からの意見)

#### 【Q2】

- 承認申請書に記載されていない部分を変更する場合、自社内で担保をとることは必要ですが、届出等の法的義務はないと理解しています。この点を確認させて下さい。

## 6. その他

### 「古い医薬品」の定義(東西の案)

- ・明確に定義すべきかどうか
- ・定義するとしたら、

#### 1. 製法変更の基準

新しい医薬品 = 本GL(案)が施行された以降の医薬品  
(CTD申請も既に軌道に乗っているという前提で)  
古い医薬品 = 本GL(案)が施行される前の医薬品

#### 2. 溶出試験規格の根拠

新しい医薬品 = ①医薬審568号以降(H13.7以降)に申請された医薬品  
②それ以前に申請された医薬品で、本GL(案)施行時点  
において医薬審568号に沿った根拠があるもの  
古い医薬品 = ①、②以外のもの

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

分担研究者 山本恵司 千葉大学大学院薬学研究院教授

**研究要旨**

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。本研究では、疼痛・頻尿の治療薬として開発中の ONO-8713 を用い、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、様々な水分含量下で混合粉碎を行い調製した混合粉碎物について検討を行った。各試料について薬物仕込み量に対する 0.8 $\mu$ m 以下の微粒子生成量の割合を算出したところ、微粒子生成割合は混合粉碎過程中的の水分量に依存して増加し、 $\beta$ -CD が水和物を形成し得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。また、微粒子生成割合は混合粉碎時の CD の混合割合にも依存し、CD 含量の増大に伴い微粒子生成量の増大が認められた。これらの結果から、混合粉碎による微粒子形成過程は、系中の水分含量及び添加剤の混合割合の影響を受けることが明らかとなった。

キーワード： 水分含量； シクロデキストリン； 微粒子化； 粉碎操作；  
粒子径分布

**A. 研究目的**

医薬品の製造工程や添加剤のグレード・製造メーカーを変更する場合には、有効性・安全性に係わる品質の同等性を科学的に担保する必要がある。水分含量は製剤の品質を規定する要因のひとつであり、単位操作の各工程で異なる効果をもたらすことが知られている。添加剤の擬似多形間の転移は水分により引き起こされることが知られており、水和物間の物理化学的性質の違いに関して、賦形剤として汎用される乳糖の圧縮成形性の違いや、滑沢剤として用いられるステアリン酸マグネシウムの滑沢性の違いなどがすでに報告されている。本研究では、添加剤として $\beta$ -シクロデキストリン（CD）を選択し、CD との混合粉碎による ONO-8713 の微粒子形成に与える水分量の効果を明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

**1. 試料**

ONO-8713 は小野薬品工業株式会社より供与されたものを使用した。 $\beta$ -シクロデキストリン（CD）は日本食品化工株式会社より供与されたものを使用した。乾燥させた CD を用いる場合は前処理として 110 $^{\circ}$ C、3 時間の真空乾燥を行った。

**2. 混合粉碎物(GM)の調製**

難水溶性薬物の ONO-8713 を CD と様々なモル比で混合した後、CMT 社製 TI-500ET 振動型ロッドミルにより 10 分間粉碎したものを混合粉碎物とした。

**3. 水分含量を調節した混合粉碎物(GM)の調製法**

粉碎過程中的において系の水分含量が目標値となるように、乾燥させた CD に水分を加えて混合粉碎を行うことにより、粉碎過程中的のみかけの水分含量を調節した

#### 4. 粉末 X 線回折測定

試料の粉末 X 線回折測定は、粉末 X 線回折装置(ミニフレックス、理学電機)により CuK $\alpha$ 線を用い、室温にて行った。測定条件は Ni フィルター、30kV、15mA、走査速度 5°/min とした。

#### 5. 粒度分布測定

GM を蒸留水中に分散させ、5 分間の超音波処理後、測定を行った。装置は日機装株式会社製 MICROTRAC Full Range Analyzer (FRA<sup>®</sup>) を用いた。

#### 6. 吸光度測定による薬物微粒子量の算出

試料懸濁液を直径 0.8 $\mu$ m のフィルターで濾過後、粒径 0.8 $\mu$ m 以下の薬物微粒子を含む濾液をエタノールに溶解させる。得られた試料の吸光度を測定波長 279nm にて測定する(島津紫外可視分光光度計 UV-160)。薬物仕込み量に対する 0.8 $\mu$ m 以下の薬物微粒子の割合を Recovery 値として算出した。

### C. 研究結果 D. 考察

#### 1. 微粒子形成における水分量の影響

乾燥CD(水分量:1.0%)と未処理CD(水分量12.2%)を用いたGM(CD:ONO-8713=2:1, モル比)を水に分散させると、乾燥させたCDを用いたGMでは水へのぬれ・分散性が悪いのに対し、未処理CDを用いたGMにおいては水への分散性・ぬれの改善が認められた。

一般に懸濁液の粒径と色調との関係は、粒径1~10 $\mu$ mでは乳白色、0.1~1 $\mu$ mでは青白色、50~100 nmで半透明、それ以下では透明であると言われており、未処理CDを用いたGMの懸濁液が青白色を示すことから、未処理CDと混合粉碎することにより、1 $\mu$ m以下の医薬品微粒子の生成が推察された。そこで、実際にこれらのGMの粒子径を測定した結果を Fig.1 に示した。ONO-8713の平均粒径は約 40 $\mu$ mであり、ONO-8713原末を未処理CDと混合粉碎を行った系では1 $\mu$ m以下の微粒子が多く観察された。一方、乾燥CDを用いた系では1 $\mu$ m以下の微粒子はほとんど形成されないことが明らかとなった。

さらに、混合粉碎によりどれくらいの薬物が微粒子化しているかを求めるため、0.8 $\mu$ m

以下の微粒子量をUV定量し、微粒子生成割合であるRecovery値を算出したところ、Recovery値は未処理CDを用いた系で40%、乾燥CDを用いた系ではわずか3.7%であり、未処理CDを用いた系では40%の薬物が0.8 $\mu$ m以下の微粒子として存在しているのに対し、乾燥させたCDを用いた系ではほとんど微粒子化していないことがわかった。Table 1にそれぞれのGMのRecovery値及び性質をまとめた。これより混合粉碎過程における系中の水分含量が薬物微粒子の形成に参与している可能性が考えられた。

そこで様々な水分量下で混合粉碎を行い、各サンプルに対しRecovery値を算出した結果をFig.2に示した。Recovery値は混合粉碎過程中的水分量の増加に伴って増大し、系中の水分量が約12%の時に最大のRecovery値が得られた。Fig.3の粉末X線回折パターンより、水分量の増加に伴うCDの再結晶化が認められた。各サンプルの水分量に対するRecovery値のグラフと粉末X線回折の結果とを併せて考察すると、CDが10.5水和物を形成しうる水分量付近においてRecovery値が最大となり、この系においては最大約50%の薬物が微粒子化することがわかった。また、高水分量下におけるRecovery値の減少は、CDの再結晶化による粉碎効率の低下に起因するのではないかと推察された。

#### 2. 微粒子形成における CD 含量の影響

微粒子形成におけるCD含量の影響を検討するため、CD含量の異なるGMを調製しRecovery値を算出した(Fig.4)。各混合比のサンプルとも類似した挙動を示し、系の水分量が12%において最大値を示すことがわかった。またCD含量の増加に伴いRecovery値も増加し、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。

懸濁液中のサンプル表面状態の違いについて検討を行うため、系の水分量12%における、CD含量の異なる各サンプルについてゼータ電位を測定した。(Fig.5)。その結果、ONO-8713単独のゼータ電位は-1.6mVと電気的にほぼ中性なのに対し、CD含量の増加に伴いゼータ電位の絶対値も増加する傾向が観察された。

これより ONO-8713 の微粒子形成のために

は混合粉碎過程における水分量だけでなく CD との相互作用も重要であると考えられた。

### E. 結論

難溶性薬物である ONO-8713 と  $\beta$ -シクロデキストリンを混合粉碎することにより、通常の薬物単独粉碎では得ることの出来ないサブミクロンレベルの薬物微粒子の形成が認められた。この薬物微粒子の生成割合は混合粉碎過程中的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。薬物微粒子は ONO-8713 とシクロデキストリン類との特異的な相互作用により形成されると考えられた。微粒子の生成過程については、混合粉碎過程中的水分量の増加に伴い Recovery 値の増加が観察されることから、混合粉碎過程において水は粒子同士の摩擦を減少させる潤滑剤のような働きをしており、粉碎効率を上昇させているものと考えられた。乾燥させたシクロデキストリンを用いた GM では、混合粉碎過程においてファン・デル・ワールス力等による薬物粒子の凝集が優先的に起こり、微粒子が形成されないと推察された。また、表面電位を持たない薬物と水分含量の高いシクロデキストリンとを混合粉碎することにより混合粉碎物表面に大きな電位が生じること、シクロデキストリンの混合割合の増加に伴いゼータ電位も増加することから、混合粉碎により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。

### 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

(予定を含む。)

なし。

### (参考文献)

- 1.H. Takahata, Y. Nishioka, T. Osawa, *粉体と工業*, **24**, 53 (1992)
- 2.H. Kubo, T. Osawa, K. Takashima, M. Mizobe, *Biol. Pharm. Bull.* **19** 741 (1996)

3.H. Kubo, M. Mizobe, *Biol. Pharm. Bull.* **20** 460 (1997)

4.M. Sugimoto, T. Okagaki, S. Narisawa, Y. Koida, K. Nakajima, *Int. J. Pharm.* **160**, 11 (1998)

5.A. Wongmekiat, Y. Tozuka, T. Oguchi, K. Yamamoto, *第17回製剤と粒子設計シンポジウム*(2000)

6.H. Tsutsumi, H. Arai, *Yukagaku*, **26**, 662 (1997)

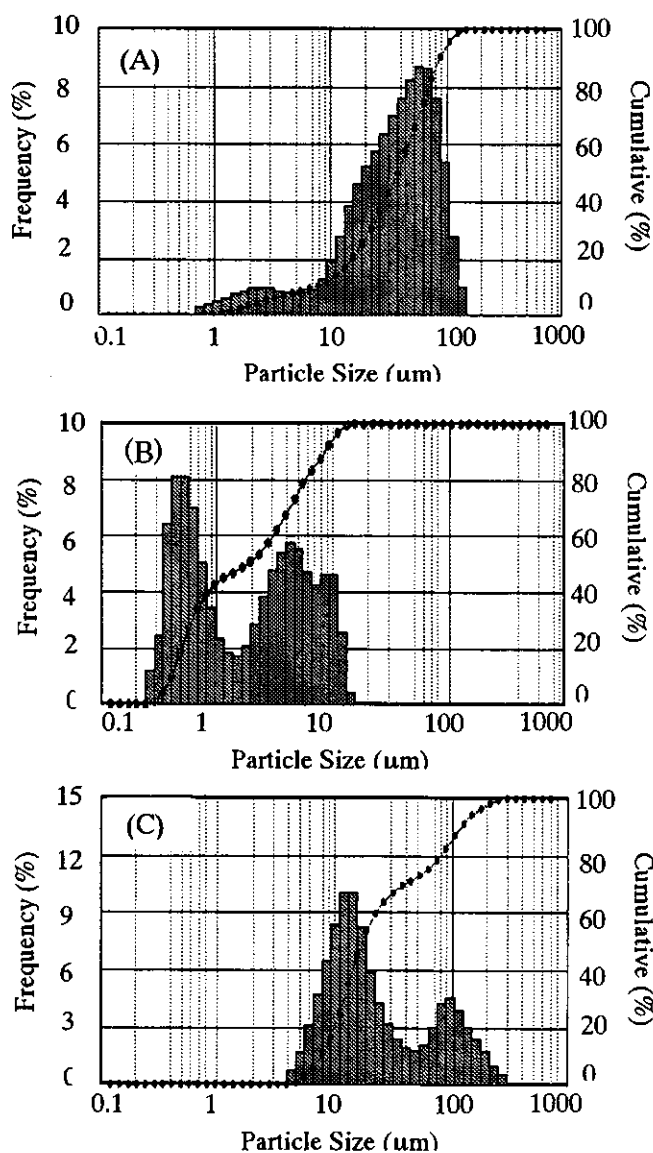


Fig.1 Particle Size Distribution Patterns of GM Suspensions  
(A) ONO-8713 Intact, (B) GM with  $\beta$ -CD $\cdot$ 10.5H<sub>2</sub>O, (C) GM with  $\beta$ -CD anhydrate



Table 1 Different Characteristics of  $\beta$ -CD/ONO-8713

	GM with $\beta$ -CD $\cdot$ 10.5H <sub>2</sub> O	GM with $\beta$ -CD anhydrate
Appearance of Powdered Specime	Fine	Bulky
Wettability	Good	Poor
Aqueous Dispersibility	Good	Poor
Recovery (%)	40.0	3.7

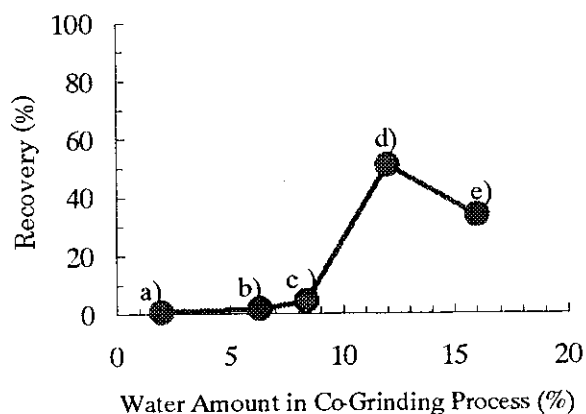


Fig.2 Variation of Recovery Value of  $\beta$ -CD/ONO-8713 GM as a Function of Water Amount in Co-Grinding Process (Molar Ratio of  $\beta$ -CD:ONO-8713=2:1, Grinding for 10min)

- a) Water Amount 2.1%    b) Water Amount 6.3%  
 c) Water Amount 8.4%    d) Water Amount 12.2%  
 e) Water Amount 16.0%

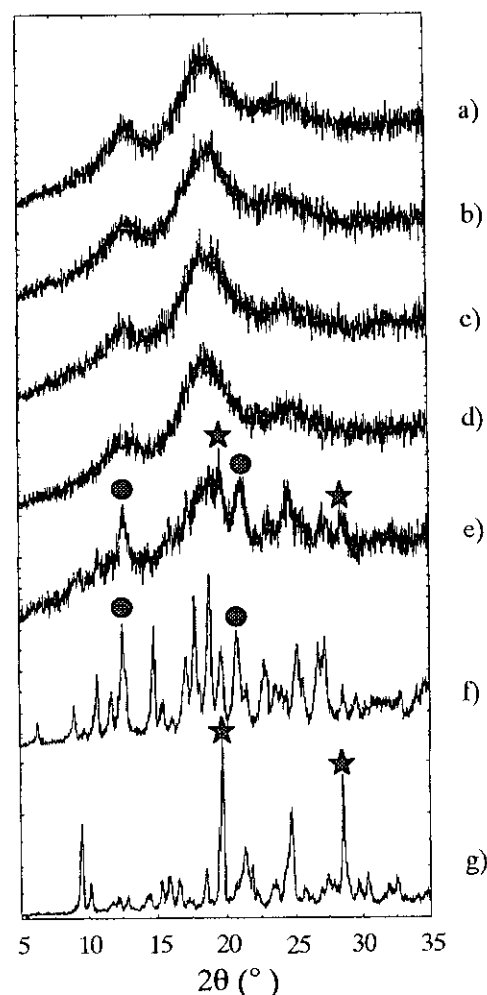


Fig.3 PXRD Patterns of  $\beta$ -CD/ONO-8713 GMs

The GMs containing various amounts of water were ground for 10min

- a) Water Amount 2.1%    b) Water Amount 6.3%  
 c) Water Amount 8.4%    d) Water Amount 12.2%  
 e) Water Amount 16.0%    f)  $\beta$ -CD $\cdot$ 10.5H<sub>2</sub>O  
 g) ONO-8713

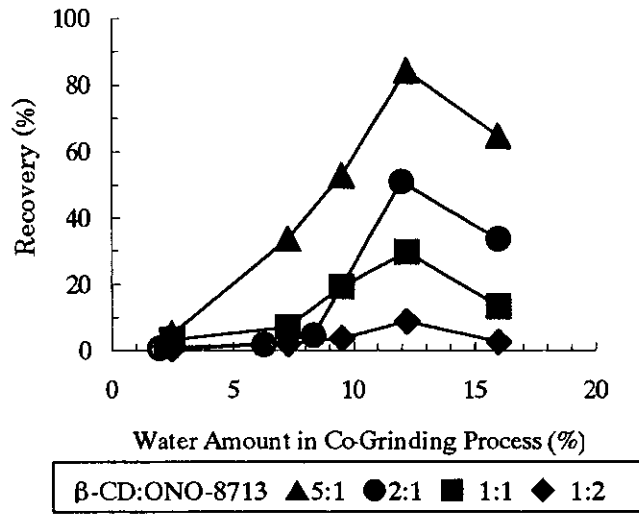


Fig.4 Effect of  $\beta$ -CD Content on The Fine Particles Formation

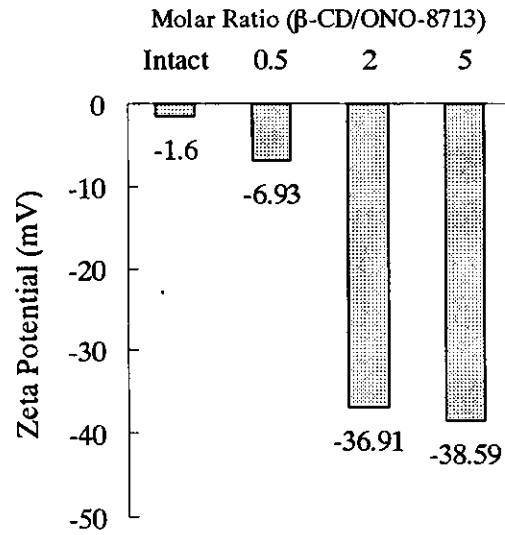


Fig.5 Zeta Potential of the GMs with Different Molar Ratio  
Particle Size < 0.8 $\mu$ m

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

製造装置及び製造工程の変更管理

分担研究者 園部尚 静岡県立大学薬学部教授

研究要旨 医薬品の製造法や装置等の「変更」は、いわゆる PLAN-DO-CHECK-ACTION の管理サイクルによって管理されなければならない。すなわち変更の妥当性評価とリスクの特定を計画段階で行い、事前に実施担当者に必要な訓練をほどこすことが必要である。「変更」実施後には品質に対する影響度を評価し、次の展開に備えなければならない。本研究では、医薬品製造者によって 100%管理されている製造システムを対象として、計画的変更管理を実務面から考察した。変更にともなうリスクを低、中、高の 3 段階に分け、変更の意思決定の前提とした。変更発議、変更実施計画書の作成、内容審査、製造現場における試運転、従業員の教育訓練、変更の実施、変更完了後監査のそれぞれについて、実際におこなうべき管理手順を検討した。

キーワード：変更管理、リスク評価、変更実施計画書、変更管理記録書、標準作業手順書

A. 研究目的

医薬品は、その開発段階から患者による使用に至るまで、長期にわたって一定の品質を保持し続けることが必要である。一方医薬品の製造現場では、品質改善やコスト低減の見地から、絶え間ない改善努力が要求される。本研究では、医薬品の製造装置や製造工程を変更するにあたり、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具体的に検討することを目的とした。

B. 研究方法

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する。変更管理を「計画」→「実行」→「評価」→「更新・展開」のいわゆる管理サイクルに従って行うことを試みる。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)モデルを作成する。

C. 研究結果

1. リスクの評価

変更によってどんな種類のリスクがどの程度あるのか、事前に十分評価しておく必要がある。種類としては、変更した結果のもたらすリスクと、変更行為自体の複雑さから発生するリスクが考えられる。変更はリスクの大小によって実施の前提が決まり、表 I に見るように、低度、中程度、高度にわけて評価されなければならない。

2. 変更内容の審査

変更の技術的可能性を最初に評価する。次いで、作業者と環境に対する安全性、GMP・社内基準への適合性、および変更に必要なコストを確認する。審査結果は変更依頼書に添付する。

3. 変更実施計画書

変更に関連する行為に考察を加え、すべて実施計画書に記録する。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・製造記録・バリデーション記録・品質判定記録・SOP・訓練記録など、変更内容に固有の番号を付し、実施責任者と変更完了確認者の職位・氏

名を記録する。

#### 4. 製造現場での試運転

変更後の方法と基準で試運転を行い、工程ならびに製造装置が計画書どおりに機能しているかを確認する。試運転記録をとり保管する。

#### 5. 訓練教育

装置の運転者と製造責任者は変更後の製造方法について教育訓練を受ける。その他訓練が必要な要員があれば、製造管理者が指名する。実施した訓練は記録に残す。

#### 6. 変更した製造法の実地運用

試運転および関連する試験が完了後、新たな製造法を運用する。一定の観察期間を設け、工程の安定性、訓練の適否、SOPの的確性などを評価する。

#### 7. 予期しない変更

品質の重大な欠陥が発見された場合、作業者の安全性を損なう場合、GMP不適合などにより迅速に対応が必要となる場合、がこれに相当する。対象となる変更は恒久的なもの、一時的なものがある。回顧的に計画的変更プロセスを適用する。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。

### D. 考察

以上の検討を元に、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

##### 1. 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。また、審査と承認のプロセスを経て、GMPに従って実施されていることを確認する。

##### 2. 適用範囲

適用内：製造や品質管理に影響を与える可能性のある変更。

適用外：実施した変更の手順、管理記録に記載されているルーチンな変更、起こってしまった変化（逸脱）、品質に関係しないシステム。

### 3. 適用対象

変更の発議者、審査担当者、承認者、実行者。

変更管理は品質保証上不可欠であり、変更が実施される前にその審査と承認を必要とする。この際、許可申請書・GMP対応記録文書など直接関係する法的根拠を明記すること。品質、有効性、安全性に影響する可能性のあるすべての変更はその実施前に理由と根拠を明確にして、承認を受け、変更実施前及び後で審査を受け、すべての段階を記録に残さなければならない。

#### 4. 職務権限

変更発議者：SOPに決められた承認手続き及び手順が守られていることの確認。変更を実施。  
システムの管理者：変更の実現性と妥当性を評価。

審査責任者：変更の与える影響および相互関係を評価する。変更に関連して、適切な処置がとられたことを確認する。変更完了後の評価を行う。

品質保証責任者：変更に関する記録の監査。審査結果の評価とそれに基づく変更の是非の決定。実施状況把握、評価、変更実施の承認、完了した変更の承認。

#### 5. 変更の手順

##### a. 変更の発議

##### a.1. 発議者：

a.1.1. 品質保証部から書式「A」-「D」を入手。

a.1.2. 書式「A」に記入。

a.1.3. 関連する実施項目を含め、変更を明確に記述。

a.1.4. 関係するSOP、バリデーションや安定性のプロトコール、記録文書、試験方法を列挙する。

a.1.5. 変更を実施する適切な部署あるいは人を指名。

a.1.6. 変更がなぜ必要か。明快な理由の説明。

##### a.2. システムの管理者：

a.2.1. 変更を評価して、承認するか却下するかを決定する。

##### a.3. QA

a.3.1. 変更を変更管理データベースに登録する。「書式A」に記入。

## b. 審査

### b.1. QA

b.1.1. 審査員リストおよび承認の対象について、「書式B」の対応箇所に加除。必要なら審査員を追加。日付と署名を付す。

b.1.3. 「変更管理ファイル」にコピーを保管。オリジナルを発議者にまわす。

b.1.4. 変更形式を次の中から選ぶ。理由を付す。

軽度---影響を検出できない程度。

重度---影響がある。

承認不可---変更申請は却下。

b.1.3. 「書式C」を記入することにより、変更の実施（或いは却下）を承認。

### b.2. 審査員

「書式B」にコメントと処置を記入。製品の製造や品質管理に、直接あるいは間接に影響を与える可能性のある変更には、すべてコメントを付す。審査チェックシートを使用した場合は添付。

## c. 変更実施

### c.1. QA

c.1.1. 「書式A」および「書式B」の記述に則った変更であることを確認すること。

c.1.2. 変更の完了を承認。必要に応じてコメントを付す。

c.1.3. 変更管理データベースに完了した変更の詳細を記入。

c.1.4. 完成した「書式A」-「書式D」のコピーを変更発議者へまわす。

c.1.5. 変更管理ファイルに完成した「書式A」-「書式D」に連番を付け保管。関連ファイルにもコピーを添付。

### c.2. 審査員

c.2.1. 必要なコメントをつけて「書式D」に記入。

## E. 結論

医薬品製造における変更は「計画」→「実行」→「評価」→「発展・改善」という管理サイクルに則って実施されなければならない。これによって、直接的な製造従事者のみならず、会社のトップや管理者の意識を高め、結果として品質の向上につなげることができる。変更の

うち管理できるのは、予想でき変更計画をつくれる「変更」だけである。すでに起こってしまった変更は「逸脱」であり、GMP等の規則にそって処理されなければならない。「変更」のためには標準となる手順書が必要で、本報はその実務モデルとなる。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

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.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし。

### (参考文献)

1. Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors 1977 (UK medicines Control Agency).
2. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, July 19, 2000 (FDA, USA).
3. Applications for FDA approval to market a new drug, Subpart B Applications, Section 314.70 Supplements and other changes to an approved application (US Code of Federal Regulations Title 21 Part 314 ).
4. CMM によるプロセス改善入門、J. Raynus 著・富野寿監訳、共立出版、1998.
5. ソフトウェアプロセス改善、Robert B. Grady 著・古山恒夫ら監訳、共立出版.

表 1. 変更のリスク評価

リスクのレベル	影響度	変更実施上の前提
低度	工程の一体性や GMP 適合性は保持、 製造中断は不要	特になし
中程度	品質に影響する可能性あり	製造を中止して実施
高度	品質に影響すると考えられる	製造管理者の事前承認

変更管理記録	書式A (1/2) 変更発議	ID番号	変更管理番号:
変更提起者記入欄			
部署	場所	変更する事項	変更希望日
何をどう変更するのか(関連する記録・文書を引用・添付):			
変更の妥当性:			
職位	氏名	捺印(サインでも可)	日付

変更管理記録	書式A (2/2) 変更発議(続き)	ID番号	変更管理番号:
担当管理者記入欄			
部署	場所	変更する事項	変更希望日
変更の影響度の初期評価:			
職位	氏名	捺印(サインでも可)	日付
変更管理データベース入力者	氏名	捺印(サインでも可)	日付

変更管理記録	書式B(1/2) 審査	ID番号	変更管理番号:	
QA指名審査担当者記入欄				
コメントと処置・関連する項目(参照番号の資料から始め、関連・追加文書を精査すること):				
担当部署	参照番号	氏名	捺印(署名)	日付
経理部	1			
分析品質管理	2			
開発部	3			
工場技術部	4			
工務(保守・環境)	5			
コンピュータシステム	6			

変更管理記録	書式B(2/2) 審査(続き)	ID番号	変更管理番号:	
担当部署	参照番号	氏名	捺印(署名)	日付
微生物試験	6			
生産部	7			
薬事部	8			
バリデーション	9			
QA記入欄				
上記審査はそれぞれの担当部署を代表する責任者によって行われ、変更にあらかじめ必要とされる処置が完了したことを確認しました。下記の私の署名・捺印によって変更の実施を正式に認めます。				
変更の分類:				
品質保証部	11			



変更管理記録	書式C (1/1) 変更の実施	ID番号	変更管理番号:
変更実施責任者記入欄			
変更は「書式A」および「書式B」に則って行ったか？	Yes or No		変更実施日
"Yes"の場合は、下欄に記入してQAの承認待ちとする。			
コメントおよび関連文書を記載:			
職位	氏名	捺印(署名)	日付
"No"の場合は、計画された変更から逸脱した理由を下記に詳細に記入し、QAの承認待ちとする。			
逸脱の理由および関連文書を記載:			
職位	氏名	捺印(署名)	日付

変更管理記録	書式D(1/1) 変更の完了	ID番号	変更管理番号:
QA及び変更後審査担当者の記入欄			
担当部署・係	氏名	捺印(署名)	日付
コメント(添付された記録文書および関連文書を引用のこと)			
私は上記の変更は適切な管理下に滞りなく実施され、完了したことを証する。			
QA品質保証責任者			
変更管理データベース入力者			
QA変更管理ファイルに保管のこと			

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

修飾型放出経口固形剤 (MR: 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

分担研究者	森川 馨	国立医薬品食品衛生研究所
協力研究者	檜山行雄	国立医薬品食品衛生研究所
	芦澤一英	エーザイ株式会社
	早川栄治	協和発酵工業株式会社
	山川一郎	エーザイ株式会社
	大窪教道	帝国臓器製薬株式会社
	秋元雅裕	東レ株式会社
	石原比呂之	エーザイ株式会社

初年度は即放性固形経口医薬品について、製造プロセスと規格試験項目について変更管理を行うためには、既存製品の開発段階を含めた全体についての再評価が行われるべきであるとした。また、変更における重要点は、有効性と安全性に関わる薬物吸収、薬物放出機能性、均一性、分解物であり、これらの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と考察した。第2年度は、修飾型放出経口固形剤を対象に、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した。また規格試験の項目から、試験そのものからの評価リスク、製造からの製品品質リスクを考え、さらに製造管理の視点から変更管理の運営について考察した。

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たち帰り、当該変更を含め全体を再評価して行われる点は、即放性固形経口剤と共通するところである。修飾型放出経口固形剤の変更において追加される重要点は薬物吸収、均一性、分解物に加えて、徐放性などの薬物放出制御に関する修飾機能である。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も積極的に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。

キーワード: 医薬品, 変更, 製造, GMP, 品質規格, 安定性, 修飾型放出経口固形剤, 放出制御

A. 研究目的

本研究では、初年度の即放性経口固形剤の製造変更が続いて修飾型放出経口固形剤の製造の変更において製品品質を保証するための科学的及び製造管理における重要点を洗い出し、それらを基にした変更管理のあり方を考察することを目的とした。

B. 研究方法

はじめに修飾型放出経口固形剤についての変更管理のゴールを考え、変更管理のための重要点として製造プロセスと評価法の関係を、GMP 運営における製造管理の視点から

日常的に行われるべき変更管理の運営について考察した。また規格試験の項目についても、試験そのものからの評価リスクと製造からの製品品質リスクを考察した。そして、これらの修飾型放出経口固形剤は研究開発過程からの知識により所望される機能を発揮するように製造設計されているが、変更管理においては、製剤機能と品質が同等になるように、製造プロセスと規格試験項目についての考察が必要である。このことから即放性固形経口固形剤との違いを比較するために修飾型放出経口固形剤とは何か？ 修飾型放出経口固形剤の評価試験、修飾型放出経口固

形剤の変更管理と評価方法、経口放出制御型製剤の製造法による分類と製造例について具体的な製造事例、実施例などについて分類して取り上げて考察した。

## C, D. 研究結果・考察

### 1. 変更管理のゴール

変更管理のゴールは、即放性固形経口固形剤と同様に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。既成製品と同程度の十分な科学的品質保証をすることは、既成製品の研究開発で製造法確立に要したデータセットについて当該変更を含めて再構築することを意味する。“どこまでデータを取り再評価するのか？何を重点に再評価したら良いのか？”が問題点となる。また研究開発データが開発当初から長時間が経過している場合などについても考慮する必要がある。

### 2. 製造プロセスと評価法に関わる変更管理のための重要点

修飾型放出経口固形剤の開発では、速放性製剤開発時における薬物物性等の基礎データが蓄積されていることが多く、これを利用して放出制御などの所望される機能を発揮できる製剤として処方設計され、製造プロセスが確立される。製品品質や、製造プロセスを管理・評価するために数多くの試験法が開発され使用され、このうち有効性・安全性に重要な製品試験が規格試験とされるが、修飾型放出経口固形剤においては、設計品質、特に徐放性などの付加機能の設計からのずれが管理される必要があるため、これを評価するための試験法が開発されることが速放性製剤と異なる点である。実際の製造においてはプロセス管理と品質試験の結果をもとに製品品質が評価決定され、製品が出荷される。規格試験は理想的には検討される製造プロセスの大部分を評価できる方法であるべきである。この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・科学的判断により確認された許容品質範囲 (PAR: Proven Acceptable Range) が決められる。そして、実製造プロセス範囲は、最終

的に許容品質範囲 PAR 内で現実性のある範囲に決められる。重要な製品品質試験は規格試験法として許容範囲と共に決められる。製造管理は、製造所、運営管理、製品毎にプロセス管理が行われる。製造管理の役割は、実際の製造プロセスが決められた通りに行われているかを手順の方から保証することである。多くの場合には、実生産における評価法は実生産プロセスを評価しきれていないため、開発データには不完全性が存在すると考えておくべきである。従って、臨床での評価を代表できるような評価法、試験法を開発するか、それができなければ製造法を開発中のものと consistent にする製造管理がより重要になる。また製造変更に際しては、意識していない変更があるか？変更によって生じる製剤機能の違いを十分に検出できる評価方法を開発しておくことが必要である。そして、通常の工場での生産は決められたプロセスと実生産での評価法を基に管理運営される。管理データが規格範囲を超える場合(逸脱)、あるいは変更を実施する場合には、開発データに戻り検討する必要がある。こうした検討を可能にするため、工場が開発データを把握する上で、十分な技術移転、開発レポートなどの情報が重要となる。変更とは製造プロセスに変更を加えることを意味し、変更を加えた製造プロセスの妥当性は、必要に応じて開発データに立ち戻って評価する必要がある。したがって開発データなしでは変更への対応は実施することはできない。委託製造先などの技術移管先では移管元が保有している技術情報やノウハウなどの提供される情報と取得されるデータに限られることになるため、個々の製品特性に大きな影響の与える点に留意して変更管理が行われるべきである。一方、開発過程で検討が十分に行われていたとしても開発データには必ず不完全性が存在していると考えべきであり開発データセットは限定されていることを常に認識する必要がある。

### 3. 製造管理と変更管理の運営 (GMP の日常的業務)

研究開発過程で開発された製品の製造法

(原材料規格、パルク製品製造手順、工程管理試験、品質試験手順、出荷可否基準など)は、製造所に技術移転され、実製造はGMP基準により製造される。製造法は製品固有のものであるが、製造所の施設管理、製造管理、品質管理、品質保証システム管理など一般的な管理もGMPにより運営される。この一般的な運営手順のなかには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含まれ、これら手順が製品品質に影響を与える可能性は大きい。製造事業所の主な管理項目は以下である。

- ① 原材料管理
- ② 製造プロセス管理
- ③ 施設管理
- ④ 品質試験管理
- ⑤ 品質保証及びシステム管理

これらの管理では、即放性、修飾型の区別はなく、これを適切に行うには、実生産プロセスと評価法を研究所から工場に適切に技術移転する必要がある。文書化情報として移転されることは必須であり、さらに生産においても品質管理試験においても文書だけでは理解しがたい部分もあるので、試行試験を経て行うことが望ましい。工場が独立して日常生産業務を遂行するには少なくとも実証された許容範囲の情報必須である。さらにこのような許容範囲のデータ無しで変更管理を行うには、品質への影響を十分に考慮した検討がなされなければならない。この点は委託生産において特に重要になる。変更管理は品質保証システムの一部と認識されるべきで事業所・管理一般の変更、個別製品の変更を如何に取り扱うか文書で規定し運営すべき事項である。

変更管理においては、変更によってもたらされる初期状態からの品質の変化が、放出制御製剤としての生物学的同等性および使用に何ら悪影響も与えないことが基本となる。特に、生物学的同等性を確保するためには、変更により製剤処方・製法に生じ得る変化が、どの程度、薬物速度論的特性に影響を与えるかという知見 (IVIVC) に基づいて、その試験項目 (規格) と規格幅の設定が行われるべきである。放出制御製剤は、単に製剤からの

薬物放出特性のみではなく、製剤自体の消化管内挙動の制御を含めて、製剤設計されている。すなわち、その試験法としては、その製剤毎に、該当する放出制御機能と製剤自体の生体内挙動に基づいて設定すべきである。

#### 4. 規格試験の評価リスクと製造からの製品品質リスク

修飾型放出経口固形剤の変更管理におけるリスクには、製造法の変更とリスク並びに試験方法の変更とリスクがある。そして修飾型放出経口固形剤の変更において考慮すべき点・目指すところは、*in vivo* と *in vitro* における溶出挙動の相関性 (IVIVC) とその評価法が確立されていることである。例えば、評価法は適合していたが製造が不適合だったような品質規格からの外れがあった場合、製造が不適合となった原因が想定できる時には、対策を講じることが可能となるが、原因が想定できない時には、設計段階まで立ち返って考えるべきである。修飾型放出経口固形剤の品質規格については、即放性経口固形剤と共通事項として有効性・安全性に関わる薬物放出機能性、溶出試験 (薬物吸収)、含量、含量均一性、安全性に関わる分解物、有効性・安全性には直接関わらないが間接的に規格項目に影響を与える可能性のある水分などのような項目に加え、修飾型放出経口固形剤についての固有な評価法を設定しておくが必要である。例えば溶出試験だけでは、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も考えられるので注意する必要がある。製造プロセスが薬物の放出機能性に影響を与える場合は、製造プロセスの管理が重要であり、通常の生産管理においても変更管理においてもリスクが高いといえる。また製品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、プロセス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。すなわち、米の SUPAC などの基本的な姿勢は変更の際には臨床試験によって変更前後で同等性が確保されることを実証することであり、評価法の設定は修飾型放出経口固形剤の固有の問題として、機