

2003/236

厚生労働科学研究費補助金

医薬等医療技術リスク評価研究事業

リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する
監査手法の開発・検証に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 青柳 伸男

平成16(2004)年 4月

目 次

| | | |
|-----|--|----|
| I. | 総括研究報告 | |
| | リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する 監査手法の開発・検証に関する研究 | 1 |
| | 青柳 伸男 | |
| II. | 分担研究報告 | |
| 1. | 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検討 | 6 |
| | 青柳伸男 | |
| | (資料1) 経口固形製剤(徐放性製剤)の製法変更の生物学的同等性 試験ガイドライン案 | |
| | (資料2) Guideline (Draft) for Bioequivalence Studies for Manufacturing Changes of Oral Solid Dosage Forms: Controlled Release Products | |
| | (資料3) 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 ガイドラインのQ&A案 | |
| | (資料4) 日本版 SUPAC-MR(案)への東薬工・製薬協製剤研究委員会の意見 | |
| | (資料5) JPAC-ER(案)の修正版及び2003.10.21 班会議回答についての 東西製剤研究委員会及び日薬連 GMP 委員会の意見 | |
| | (資料6) JPAC-ER(案)の2003.12.9 班会議回答についての東西製剤研究 委員会の意見 | |
| | (資料7) JPAC-ER(案)および JPAC-Q&A(案)への意見 | |
| 2. | 規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究 | 11 |
| | 檜山 行雄 | |
| | (添付資料1) GMP 査察システム化制度と評価基準研究資料 | |
| 3. | 医療機器のリスク要因と監査手法の関係 | 26 |
| | 鳥井 賢治 | |
| | (添付資料1) フローチャートグループ作業報告 | |
| | (別添1) 改正薬事法に基づく医療機器に係る GMP 調査について | |
| | (別添2) 改正薬事法による監査手法に係る要求事項及び検討事項 | |
| | (別添3) 承認・認証のプロセス [第三者認証登録機関-初回監査] (案) | |
| | (添付資料2) ガイドライングループ作業報告 | |

厚生労働科学研究費補助金（医薬等医療技術リスク評価研究事業）
総括研究報告書
リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する
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 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を作成すべく、FDAのガイドラインを参考に検討を行い、製法の変更水準を3段階に分けたガイドライン案及びQ&A案を作成した。本ガイドラインは、CTD申請、委託製造、製法の変更管理において重要な役割を果たすと思われるが、今後の課題はガイドラインの国際調和である。

行政による医薬品のGMP査察は、査察手法を明文化し、被査察者の理解を促すことを必要とする。査察は効率的でかつ平等でならない。このためには、査察を実施する上でのガイドラインが必要で、それを公表することで、製造業者および製造販売業者の理解を深めることが可能となる。本研究では、GMP査察基本方針と査察実施方針内容11項目を提言した。また、査察の公平性と効率化を達成するために、査察システム制度の導入とシステム制度に基づく査察手法と評価基準を提言した。さらに、GMP査察の根拠を明確にする目的で、薬事法に基づき、GMP査察の分類と査察プログラムを提言した。

改正薬事法では、GMP基準への適合が医療機器の製造販売承認・認証の要件となる。さらに、GMP基準として品質マネジメントシステムを導入、管理医療機器への第三者認証制度の導入等によりGMPの監査主体が、医療機器のクラスに応じて厚生労働省、都道府県、独立行政法人及び登録認証機関となる。本研究では、監査活動が効率的で公平・公正となるよう、改正薬事法の要求事項を適切に監査主体、被監査者が理解できるよう、そしてグローバルに通用するGMP監査手法の指針案を作成すべく、GMP要求事項の整理、諸外国及び国際的な規格・基準の調査を行い、指針に盛り込むべき内容の検討を行った。

キーワード: GMP, 査察, 医薬品, 医療機器, ガイドライン, 製法, 変更管理, 徐放性製剤, 生物学的同等性

| | |
|-------|-------------------------|
| 分担研究者 | |
| 檜山行雄 | 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第三室長 |
| 烏井賢治 | 日本医療機器関係団体協議会 企画部長 |

A. 研究目的

医薬品及び医療機器は、品質が十分確保されていることが必須であり、製造現場では品質を確保するために必要な製造管理・品質管理システム（GMPシステム）の構築が薬事法において法的に求められている。

そして、国、地方自治体等はこの製造現場のシステムについて法基準への適合状況を監査・評価する役割を担ってきた。この監査機能が医薬品・医療機器分野の品質保証体制の構築・維持に与える影響は大きなものであるが、製品の製造技術や品目の特性が多様化し、製造拠点多くグローバルに変化してきている今日、多数の施設、多様な品目に対し、技術的根拠を十分に踏まえた効果的、効率的な監査活動の構築が求められてきている。また、薬事法改正により、承認前のGMP監査が承認要件となり、一

部変更申請に対してもGMP監査が求められる等、GMP査察の役割は飛躍的に増大してきている。

本研究では、製造所や製造工程に対する監査のあり方について、リスクマネジメントの基本的考え方をベースにしながら検討するとともに、詳細にはリスク要因の種類・程度に応じた監査手法を探求し、その合理性・有効性を検証する。テーマとしては、(1) 製造所のGMPシステム/品質システム全般に対する監査活動 (study audit/onsite audit, frequency, type, follow-up 等) のあり方と合理的な手法開発・検証、(2) 承認前監査及び承認後監査のあり方、(3) 製法等の変更の場合の品質システムのあり方と監査手法、(4) 最新の工程分析技術を活用した品質システムのあり方と監査手法に取り組む。なお、医薬品と医療機器では、製品の特性、リスクマネジメントの具体的手法に相違があるため、これらの特性等の違いを踏まえて手法の検討を行う。

本年度は、製法の変更管理に関して、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について検討を行った。また、行政による医薬品のGMP査察手法に関しては、国民に不適切な製品が渡ることを回避することを基本方針と理解し、それを達成するためには、査察手法を明文化し、被監査者の理解を促がし、効率的でかつ平等な査察が必要であると考え、ガイドラインの作成について検討を行った。医療機器に関しては、改正薬事法の下でグローバルに通用するGMP監査手法の指針作成を目指して、GMP要求事項の整理、諸外国及び国際的な規格・基準の調査、検討を行った。

B. 研究方法

1) 米国FDAの徐放性製剤の製法変更のガイドライン (SUPAC-MR) について検討を行い、また国内企業から意見を収集し、我が国の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及びQ&A案を作成した。

2) 医薬品に関し、遵守要件としての薬事法及び厚生労働省例に加え、リスクマネジメントおよびリスクアセスメントの必要性を研究し、米国および欧州の医薬品等管轄当局およびISOの品質マネジメントシステムも参照し、規制管轄当局の担当者によるGMP査察ガイドライン案を検討した。

3) 医療機器の監査手法の指針案を作成すべく、第三者認証を行う登録認証機関の医療機器の品質マネジメントシステム審査経験者を加え、次のような調査及び資料の作成を行った。a) 改正薬事法によるGMP監査の位置づけ、要求事項の調査、b) 医療機器のクラス分類と品目数調査、c) 医療機器製造業者のGMP調査に関する規格、指針等の調査、d) 主要規格、文書の要求事項対比表の作成と集約。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

1) 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 米国FDAのSUPAC-MRを参考に、製法の変更水準を3段階に分けた徐放性製剤の製法変更のガイドライン案の作成を行った。製造規模、場所の変更に関しては、徐放性製剤においても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。難しかったのは成分の物性の変更で、全てレベル2の変更とし、放出制御に関係している添加剤を変更した場合は、要求される同等性試験を厳しくすることとした。作成されたガイドライン原案に対し、国内企業から、要求される溶出試験の条件が多すぎる等、多くのコメントが寄せられた。後発医薬品のガイドラインに従うと試験条件がかなり多くなってしまふことからに関しては、製法のみが僅かに異なる場合、それ程多様な条件で溶出の同等性を確認しなくとも生物学的同等性の保証は可能と考えられることから、溶出試験の条件

は少なくすることとした。そして、寄せられたコメントを参考に研究班で討議を重ね、ガイドライン最終案を完成させた。また、ガイドラインの適切な運用を図るため、Q&A案を作成した。

2) 医薬品 GMP 査察ガイドライン
医薬品・医療機器及び医薬部外品のライセンサーは製造販売業者であるが、規制管轄当局が実施する GMP 査察は製造所（製造販売業者の製造所および受託機能を有する製造業者）を基本的に査察対象とする。ただし、製造販売業者は GMP の観点からは販売に係わる出荷判定の責任を担うことから、GQP に係わる業務遂行責任があり、規制管轄当局は製造販売業者を査察実施場所として GMP 査察を行うこと、あるいは製造所での GMP 査察に際し、製造販売業者に業者側の責任者として立会いを要請することがある。この研究結果を踏まえ、本研究の成果は以下の GMP 査察ガイドライン案として提言する。ガイドライン案は、1. 医薬品、医療機器及び医薬部外品の GMP 査察方針、2. GMP 査察のシステム化制度と査察手法、3. 規制管轄当局が実施する GMP 査察の分類と査察プログラムから構成される。

3) 医療機器 GMP 査察ガイドライン
医薬品・医療機器及び医薬部外品のライセンサーは製造販売業者であるが、GMP 調査は製造所（製造販売業者の製造所および受託機能を有する製造業者）を基本的に査察対象とする。GMP の監査主体は医療機器のクラス分類等により異なること、また、監査主体間で要求事項の整合が図られていないこと、監査の種類により法的な要求事項が明確になっていない事項もある。本年度は、改正薬事法による医療機器製造販売承認・認証前後での GMP 調査の要求事項の整理、第三者認証制度の登録認証機関の適合要件となっている国際標準化機構 (ISO)/ 国際電気標準会議 (IEC) Guide 62、65 の要求事項調査、医療機器規制国際整合化会議 (GHTF) 文書「法的監査指針」を中心に調査し、GMP 査察ガイドラインに盛り込むべき要求事項の集約を行った。

D. 考察

医薬品製剤の製法の制御、変更管理は品質保証上、極めて重要である。しかしながら、我が国においては、製法を変更しても規格に適合さえすれば十分で、経口製剤の場合、生物学的同等性の確認は要求されてこなかった。そして、大部分の経口製剤は溶出試験規格が設定されていなかったため、品質再評価で明らかにされたように、溶出に欠陥のある製品の流通を許してきてしまった。品質の恒常性の維持は、有効性、安全性を確保する上で不可欠で、欧米ではガイドラインを制定し、経口製剤の製法の変更の際、生物学的同等性試験を要求している。本研究の目的は、放出に機能性を賦与した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を作成することであり、米国の SUPAC-MR を参考に、ガイドライン案（日本語版、英語版）を完成するに至った。本ガイドライン案は、製法の詳細な記載を求める CTD 申請、改正薬事法の下で増大する委託製造、製法の変更管理において重要な役割を果たすと思われるが、今後の課題はガイドラインの国際調和である。

規制管轄当局は、医薬品、医療機器の品質を製造所での GMP 査察で確認し、保証する必要がある、また GMP 遵守に係わる指導を判り易く、且つ公平に実施する必要がある。この目的を達成する方法としては、GMP 査察方針と GMP 査察手法の整備を行い、ガイドライン化して公表することが挙げられる。

本研究の成果である医薬品の GMP 査察ガイドライン案は、GMP 査察の方針と査察のシステム化制度を提案し、製品の品質保証が GMP の本質であることの確認を促がせるものである。本ガイドライン案は、海外の情報を参考にしていることで、GMP 査察の国際調和にも適用できるものである。本研究で提案した GMP 査察ガイドライン案が規制管轄当局の査察官により一層受け入れ易くするために、システム化制度の詳細検討が必要と思われる。

医療機器に関する本研究の目的は、複数の監査主体が実施する GMP 監査手法の指針案の作成であり、指針が作成されれば、監査官の監査の視点が標準化されると同時に、被監査者にとっても GMP 遵守の要点を理解することができるようになる。しかし、今回の薬事法改正では、GMP 調査が複数の監査主体で行われることになり、監査主体間で、要求事項が一部異なったり、要求事項に不整合を生じる可能性がある。また、監査の種類による監査実施のレベルには不明確さがある。薬事法は、国際整合の観点から改正が行われているが、欧米の規制内容とは異なることも踏まえ、国際的な規格・指針等の内容を考慮しつつ GMP 監査手法の指針案を作成していく必要がある。指針は、製品の品質保証が GMP の本質であることの確認を促がせるものであり、GMP 監査手法の国際調和にも適用できるものでなければならない。

E. 結論

- 米国 FDA のガイドラインを参考に、製法の変更水準を 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案及び Q&A 案を作成した。本ガイドライン案は、CTD 申請、委託製造、製法の変更管理において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。
- GMP の遵守は国民の保健衛生を守るために高品質の医薬品、医療機器および医薬部外品を供給する要件であり、官産が協力して、この目的を達成することが必要である。また、その水準が世界水準であることも国民が望むところである。今回提案した、医薬品の GMP 査察ガイドライン案は官産が相互理解し、高品質の製品の製造・供給を恒常的に実行するための有用な道具になるであろう。
- 医療機器の GMP 監査に関して、改正薬事法による監査要求事項と導入時の問題点を検討すると共に、諸外国及び

国際的な監査手法に関する規格、基準、指針の収集及び調査を行い、主要な規格、指針の要求事項の調査と対比表およびその集約を行った。改正薬事法の下での監査主体間の不整合を無くすべく、早期に指針原案を作成し、第三者認証制度のパイロットスタディに供し、その適切性の確認を行っていく必要がある。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する
研究：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 医薬品の品質の恒常性を確保する上で、製法の制御、製法変更の際の品質の同等性確認は極めて重要で、欧米では経口製剤の製法変更に対し、生物学的同等性試験ガイドラインを制定している。しかし、我が国ではガイドラインがなく、生物学的同等性試験も特に要求されない。本研究は、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の作成を目的としており、FDAのSUPAC-MRを参考に、マイナー、メジャーな変更、溶出試験による同等性の確認法等について検討を行い、企業からの意見を踏まえながら、最終的に製法の変更水準を3段階に分けたガイドライン案を作成した。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。本ガイドラインは、製法の詳細な記載を求めるCTD申請、改訂薬事法の下で増大する委託製造、製法の変更管理において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、徐放性製剤、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 |
| 檜山行雄 | 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第三室長 |
| 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 |
| 山本恵司 | 千葉大学薬学部 製剤工学教授 |
| 園部 尚 | 静岡県立大学薬学部 薬品製造工学教授 |
| 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 |

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、製法変更に関してはガイドラインが設けられておらず、生物学的同等性の確認は行われていないのが実状である。製法の詳細な記述を求める Common technical document (CTD) に従った新薬申請が実行に移され、薬事法の改正により、GMPの事前査察が承認要件となり、委託製造が大幅に増大すると予想される今日、スケールアップを含めた製法変更に対して、品質の同等性の確認は必須となってきている。既に、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を設定し、生物学的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いる。この状況を踏まえ、我が国においても、通常製剤及び腸溶性製剤の製法変更に対する生

A. 研究目的

医薬品の品質の恒常性確保は有効性、安全性を保証する上で重要である。製剤の品質の恒常性に影響を及ぼすのは処方、製法で

物学的同等性ガイドライン案が厚生労働科学研究で既に作成されている。しかし、徐放性製剤のガイドラインは作成に至っていない。

本研究の目的は、徐放性製剤の製法変更適切に対処するため、生物学的同等性の確保を目指したガイドラインを作成することあり、国内企業の製法変更の実態、意見を踏まえ、具体的なガイドライン作り着手した。関連して、同ガイドラインの適正運用を目指して、Q&Aの作成についても検討を行った。本研究で作成され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。

B. 研究方法

米国FDAの「Guidance for Industry: SUPAC-MR: Modified-Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Post-Approval Changes; Chemistry, Manufacturing and Controls; In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation」の製法の変更水準、試験法について検討を行い、これ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原案の作成を行った。国内企業から意見を収集し、討議を重ねて、ガイドラインの最終案を作成した。また、ガイドラインの適正運用を図るべく、寄せられた意見を基にQ&Aを作成した。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

a) FDAの放出調製製剤の製法変更ガイドライン(SUPAC-MR)の特徴

SUPAC-MRは徐放性製剤だけでなく腸溶性製剤の製法変更も対象としているが、徐放性製剤のみに関連した製法変更、要求される試験を取り上げてTable 1に示した。変更水準は3段階に分けられており、レベル1は製剤の品質、挙動にほとんど影響を与えない変更、レベル2は著しい影響を与

える可能性がある変更、レベル3は著しい影響を与えるであろう変更と位置づけられており、添加剤成分、場所、装置、製造工程の変更内容が示されている。製法変更の水準は、添加剤成分を除いて、通常製剤の水準とほぼ同じである。添加剤に関しては、非放出制御添加剤の場合は根拠を示すこと、及び各添加剤の機能性を明確にすることを求めている。しかしながら、製法の変更水準は添加剤の機能とは無関係に全てレベル2と定めている。機能性と無関係に同じ変更水準として扱う考えは理解し難いが、要求される試験では添加剤の機能性によって試験を区別しており、徐放化に関与する添加剤を変えた場合、治療濃度域の狭い医薬品に対しては、ヒトでの生物学的同等性試験を求めている。但し、in vitro/in vivo 相関性がある場合は、その条件で溶出プロファイルを比較し、類似していればヒト試験は不要であると規定している。この場合、放出制御添加剤の変更範囲は、相関性が確立された範囲内の変更と制限されている。

b) 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

SUPAC-MRを参考に国際調和に配慮し、我が国のガイドライン原案を作成した。徐放性製剤の製造規模、場所の変更に関しては、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。難しかったのは添加剤の変更水準である。放出制御に関与している添加剤の物性の変更は、製剤の品質に対し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の変更とすべきと思われたが、要求される試験法で区別することとし、機能性に関係なくレベル2の変更とした。原案に対し、国内企業から多くの意見が寄せられた(資料4-7)。最も議論となったのは、ガイドライン中の“妥当な理由”の意味であったが、開発段階等でのin vitro, in vivoのデータから科学的に説明できることを示すもので、必要ならばQ&Aで説明

を加えることとした。また、ガイドライン原案では、溶出の同等性は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従うこととしていたが、それでは要求されている溶出試験の条件が余りに多過ぎるとの意見が多く寄せられた。徐放性製剤においても処方と同じで製法のみが僅かに異なる場合は、後発品程、多様な条件で溶出の同等性を確認しなくとも生物学的同等性の保証は可能と考えられる。この判断の下、同等性を確認する溶出試験の条件は少なくすることとした。そして、寄せられた意見を参考にしながら、研究班で討議を重ね、ガイドライン最終案を完成させた。最終案の日本語版を資料1に、英文版を資料2に示した。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（資料4-6参照）を基に作成したQ&A案を資料3に示した。

D. 考察

製造工程の詳細な記述を求めるCTDが実行に移され、薬事法の改定により事前査察が承認要件となり、医薬品の委託製造が大幅に増えると予想される今日、製法の制御、変更管理は品質保証上、極めて重要である。しかしながら、我が国においては、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きておらず、規格に適合することのみが求められ、経口製剤にとって大切な生物学的同等性の確認はほとんどなされてこなかった。そして、我が国では多くの経口製剤に溶出試験規格が設定されてなかったこともあり、また設定されていたとしても、生物学的同等性、識別性を十分考慮して設定された規格となっていないため、溶出性に欠陥のある製品の流通を結果的に許容してきた。この欠陥は、現在、実施されている品質再評価で明らかにされている。品質の恒常性の維持は、有効性、安全性を確保する上で不可欠で、スケールアップ、製造場所、装置等を変更する際、品質の同等性、経口製剤の場合、とりわけ生物学的同等性の確認は必須とされる。このため、欧米はガイドライン

を制定し、製法の変更水準に応じた生物学的同等性試験を要求しているが、我が国はガイドラインがなく、生物学的同等性は要求されない。この状況を踏まえ、厚生労働科学研究が設けられ、経口投与の通常製剤、腸溶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は既に作成された。

本研究の目的は、放出に機能性を賦与した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を作成することであり、SUPAC-MRを参考に、討議を重ねて最終的なガイドライン案（日本語版、英語版）を完成するに至った。我が国においては、これまで徐放性製剤の承認申請書において放出を制御している添加剤、重要製造工程、装置が明記されていないものが多い。本ガイドラインを適切に運用するためには、先ず、その明記が必要となろう。既承認の徐放性製剤においても同様に放出制御に関与している添加剤を特定し、また重要な製造工程を明確にしていく必要がある。

今後の課題は、SUPACなどの海外のガイドラインとの整合性で、不必要な試験を避けるには、製法変更水準、試験法を統一する必要がある。難しい問題はあるが、国際調和は重要な課題の一つである。

E. 結論

欧米では経口製剤の製法変更に対し、生物学的同等性試験ガイドラインが制定されているが、我が国にはない。本研究では、FDAのSUPAC-MRについて検討を行い、製法の変更水準を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案及びQ&A案を作成した。本ガイドラインは、製法の詳細な記載を求めるCTD申請、改訂薬事法の下で増大する委託製造、製法の変更管理において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
無し

H. 知的財産権の出願・登録状況
無し

Table 1. SUPAC-MR の製法変更の水準と要求される試験

| 項目 | 変更水準 | 内容 | 同等性試験 | 安定性試験 |
|--------|-------|--|--|--|
| 成分 | レベル 2 | 放出制御, 非制御添加剤のグレード及び規格の変更) | 1) 溶出試験規格への適合及び3液での溶出プロファイル, または 2) in vitro/vivo 相関性が確立された条件での溶出プロファイル 但し, 治療濃度域が狭い医薬品で放出制御添加剤を変更する場合は, 溶出試験規格への適合及び規格条件での溶出プロファイル+ヒト試験 ^{a)} | 長期 (1バッチ) 3ヶ月加速 (1バッチ) 但し, 治療濃度域が狭い医薬品で放出制御添加剤を変更する場合は3バッチ |
| 場所 | レベル 1 | 単一の施設内の場所の変更 (同一装置、SOP、環境、管理、作業員) | 溶出試験規格への適合 | 長期 (1バッチ) 3ヶ月加速 (1バッチ) |
| | レベル 2 | 隣接敷地内、区画間の場所の変更 (同一装置、SOP、環境、管理、作業員) | 1) 溶出試験規格への適合及び3液での溶出プロファイル, または 2) in vitro/vivo 相関性が確立された条件での溶出プロファイル | 長期 (1バッチ) 3ヶ月加速 (1バッチ) |
| | レベル 3 | 異なった敷地への変更 (同一装置、SOP、環境、管理) | 溶出試験規格への適合及び規格条件での溶出プロファイル + ヒト試験 ^{a)} | 長期 (3バッチ) 3ヶ月加速 (1または3バッチ) ^{b)} |
| バッチサイズ | レベル 1 | バイオバッチ、パイロットバッチの ≤ 10 倍の変更 (a) 製造機械の様式、作動原理は同じ、2) SOP、処方、管理、製法は同じ、c) GMP に従った製造。) | 溶出試験規格への適合 | 長期 (1バッチ) |
| | レベル 2 | バイオバッチ、パイロットバッチの > 10 倍の変更 (a) 製造機械の様式、作動原理は同じ、2) SOP、処方、管理、製法は同じ、c) GMP に従った製造。) | 1) 溶出試験規格への適合及び3液での溶出プロファイル, または 2) in vitro/vivo 相関性が確立された条件での溶出プロファイル | 長期 (1バッチ) 3ヶ月加速 (1バッチ) |
| 装置 | レベル 1 | 様式、作動原理は同じ別の装置への変更 | 溶出試験規格への適合 | 長期 (1バッチ) |
| | レベル 2 | 様式、作動原理が異なる装置への変更 | 1) 溶出試験規格への適合及び3液での溶出プロファイル, または 2) in vitro/vivo 相関性が確立された条件での溶出プロファイル | 長期 (3バッチ)、 3ヶ月加速 (1または3バッチ) ^{b)} |

Table 1. 続き

| 項目 | 変更水準 | 内容 | 同等性試験 | 安定性試験 |
|------|------|---|--|-------------------------|
| 製造工程 | レベル1 | 申請あるいはバリデーションの範囲内の作動条件（混合時間、操作スピード等）の変更 | 溶出試験規格への適合 | |
| | レベル2 | 申請あるいはバリデーションの範囲外の作動条件（混合時間、操作スピード等）の変更 | 1) 溶出試験規格への適合及び3液での溶出プロファイル, または 2) in vitro/vivo 相関性が確立された条件での溶出プロファイル | 長期（1バッチ） 3ヶ月加速（1バッチ） |
| | レベル3 | 湿式造粒から乾式直打等の製造工程のタイプの変更 | 溶出試験規格への適合及び規格条件での溶出プロファイル + ヒト試験 ^{a)} | 長期（3バッチ） 3ヶ月加速（3バッチ） |

a) in vitro/vivo 相関性が確立されている場合、ヒト試験は不要。

b) 十分な情報がある場合は1バッチで、ない場合は3バッチ。

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、規格試験によってのみでなく、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、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。製法変更の際には、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必要である。そのようなデータがない場合は、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試験を実施する。

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、「新医薬品の規格及び試験法の設定」(医薬審発第568号)に従って設定された溶出試験法の条件で、中間の溶出性を示したロット。溶出試験規格が、「新医薬品の規格及び試験法の設定」(医薬審発第568号)に従って設定されていない場合には、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、B. IV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。

試験製剤

製法変更後の製剤。実生産ロットの製剤であることが望ましいが、実生産ロットの1/10以上の大きさのロットの製剤でもよい。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、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。

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。

製法変更前の製剤と変更後の製剤が同等であることの生物学的同等性試験による確認結果、及び、安定性試験結果については、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：

溶出試験の規格が新医薬品の規格及び試験法の設定（医薬審発第568号）に従って設定されている場合は、規格に適合することを確認する。それ以外の場合は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第3章、B. IVに示す溶出試験を行い（パドル法、50、100 rpmの条件の試験法のみ。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。

- 2) ヒト試験

溶出挙動が同等とみなされなかった場合は、後発医薬品の生物学的同等性試験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

溶出試験の規格が、「新医薬品の規格及び試験法の設定」（医薬審発第568号）に従って設定されている場合は、規格試験条件で溶出試験を行う。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、B. IVに示す溶出試験を実施する（放出を制御している添加剤及び原薬の物性を変更する場合には、パドル法及び回転バスケット法で試験を行い、放出を制御していない添加剤の物性を変更する場合には、パドル法のみで試験を行う。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。

2) ヒト試験

溶出挙動が同等とみなされなかった場合は、後発医薬品の生物学的同等性試験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

後発医薬品の生物学的同等性試験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）。少なくとも1ロットは、実生産スケールで製造したロットで試験を行うこと。申請時には少なくとも1ロットの試験結果を提出する。申請時に提出できなかったロットの試験結果は、適切に保管管理する。

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) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(医薬審発第568号)に従って設定されている場合：規格への適合 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 ^{c)} 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、作業員に対する教育・訓練のシステムは同じ) | | |
| | 装置 | 様式、作動原理が同じである別の装置への変更 | | |
| | 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 | 放出を制御している添加剤及び原薬に関して、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) 溶出試験が、「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(医薬審発第568号)に従って設定されている場合：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複数条件 ^{c)} 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) |
| | | 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。 | | |
| | 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) | 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への製造工程のタイプの変更。 | ヒト試験(但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要)。 | 長期 ^{f)} (3ロット) 加速 ^{f)} (3ヶ月、3ロット) |

a) 品質に影響を与えないという妥当な理由がある場合は、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は、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) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第3章、B. IVに示す溶出試験条件のうち、パドル法、50 rpmの5条件及び100 rpm。

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。

e) 放出を制御している添加剤の成分の物性を変更する場合には、同溶出条件のうち、パドル法、50 rpmの5条件、100 rpm及び200 rpm、並びに、回転バスケット法、100 rpm及び200 rpm。その他の変更の場合には、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン第3章、B. IVに示す溶出試験条件のうち、パドル法、50 rpmの5条件、100 rpm。

f) 少なくとも1ロットは、実生産スケールで製造したロットであること。申請時には少なくとも1ロットの試験結果を

提出する。申請時に提出できなかったロットの試験結果は、適切に保管管理する。

Guideline (Draft) for Bioequivalence Studies for Manufacturing Changes of Oral Solid Dosage Forms: Controlled Release 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 testing procedures for partial manufacturing changes of solid oral dosage forms (controlled release preparations) in order to assure bioequivalence between pre- and post-changed products. Manufacturing changes should be conducted not only relying on the product specifications, but also on justified data obtained during the pharmaceutical and process development. 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 changes. The stability test for all post-changed products should be performed according to the guideline.

Sections 2. Terminology

Clinical lot: The lot for which therapeutic efficacy and safety were established by clinical trials or generic lot for which bioequivalence was demonstrated using an innovator product 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 specification condition established according to ICH Q6A guideline (Iyakushin No.568). If the specification is set without the guideline, 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), and the product showing intermediate dissolution under the most discriminative condition, should be selected as the reference product, where the difference in dissolution between the fastest and slowest lots is the largest.

Test product: Post-changed products which should be, in principle, manufactured in an production scale. However, the product of 1/10 or larger of industrial scale can also be used as the test product which should be the same as the production lots in manufacturing method The lot of small may be used for stability tests if the stability is rechecked using the post-change lot of production scale.

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