

forms.

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 dissolution specifications are rationally established according to ICH Q6A guideline (Iyakushin No.568), the test product should be confirmed to meet the requirement.

In other cases, dissolution tests should be carried out under conditions specified for the paddle method at 50 and 100 rpm in the Guideline for Bioequivalence Studies of Generic products (Section.3.B.I.) where surfactants should not be added into the dissolution medium for drugs with narrow therapeutic ranges unless justified. The equivalence in dissolution should be judged according the Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms (Section 5. (1) and (2)).

2) Human test

If test and reference products are not equivalent in dissolution, bioequivalence tests should be performed according to the guideline for bioequivalence studies of generic products. However, the human study will be exempted with appropriate justification.

B. Stability test

Long term test (1 lot).

Level 2

A. Bioequivalence test

1) Dissolution test

If dissolution specifications are rationally established according to ICH Q6A guideline (Iyakushin No.568), the dissolution test should be performed under the specification condition. In other cases, dissolution tests should be carried out under conditions according to the Guideline for Bioequivalence Studies of Generic products (Section.3.B.I.) where for the change in nonrelease controlling excipients, dissolution test should be done under five conditions at 50 rpm and one condition at 100 rpm by paddle method, and for the change in release controlling excipients, dissolution test be done under five conditions at 50 rpm by paddle method and each condition at 100 and 200 rpm by paddle and basket methods. Surfactants should not be added into the dissolution medium for

drugs with narrow therapeutic ranges unless justified. The equivalence in dissolution should be judged according the Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms (Section 5. (1) and (2)).

2) Human test

If test and reference products are not equivalent in dissolution, bioequivalence tests should be performed according to the guideline for bioequivalence studies of generic products. However, the human study will be exempted with appropriate justification.

B. Stability test

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

Level 3.

A. Bioequivalence test

Human bioequivalence tests should be performed according to the guideline for bioequivalence studies of generic products. However, the human study will be exempted with appropriate justification.

B. Stability test

The long term test (3 lot) and accelerated test (3 months, 3 lot). At least, one of the lots should be production scale. Stability data of one lot, at least, should be submitted and those of others not submitted be retained in each manufacture which should be shown according to the request.

Table 1. Levels of manufacturing changes and required tests

Level	Item	Content.	Bioequivalence test ^{b)}	Stability
Level 1 (Minor change)	Lot size	Change in manufacturing scale which unlikely affect drug quality..	1) Rational release specification is established according to ICH Q6A Guideline (Iyakushin No.568): To meet the requirement. 2) Other: Equivalence in dissolution profiles under multiple conditions ^{c)} shown in Guideline for Bioequivalence Studies of Generic products ^{d)}	Long term (1 lot)
	Site	Site change (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	Process changes such as mixing time and operation speed within application and validation ranges.		
Level 2 ^{a)} (Moderate change)	Physico-chemical property of component	Change in physicochemical properties such as crystal form or particle size of drug or release controlling excipients (Component and composition are not changed).	1) Rational release specification is established according to ICH Q6A Guideline (Iyakushin No.568): Equivalence in dissolution profile under the specification test condition 3) Other: Equivalence in dissolution profiles under multiple conditions ^{e)} shown in Guideline for Generic products ^{d)}	Long term (1 lots) Accelerated (3 months, 1 lot)
		Change in physicochemical properties such as crystal form or particle size of nonrelease controlling excipients (Component and composition are not changed).		
	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	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 unless justification.	Long term (3 lots) ^{d)} Accelerated (3 months, 3 lot) ^{d)}

- a) The test of level 1 is applicable with appropriate justification.
- b) When the equivalence in dissolution can not be shown, in vivo bioequivalence tests should be performed according to the guideline for bioequivalence studies of generic products. However, the in vivo study can be exempted with appropriate justification.
- c) Dissolution test should be done under five conditions at 50 rpm and one condition at 100 rpm specified in Section 3.B.I. of the guideline for bioequivalence studies of generic products.
- d) Surfactants should not be added into the dissolution medium for drugs with narrow therapeutic ranges unless justified.
- e) For the change in nonrelease controlling excipients, dissolution test should be done under five conditions at 50 rpm and one condition at 100 rpm by paddle method specified in the chapter 3.B.I. of the guideline for bioequivalence studies of generic products, and for the change in release controlling excipients, dissolution test be done under five conditions at 50 rpm by paddle method and each condition at 100 and 200 rpm by paddle and basket methods.
- f) At least, one lot of production scale. Stability data of one lot, at least, should be submitted and those of others not submitted be retained in each manufacture which should be shown when requested by regulatory authorities.

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）

徐放性製剤固有のQ & Aを示してあります。徐放性、通常、腸溶性製剤に共通する他の項目に関しては、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Q & Aを参照のこと。

総論

Q 1) 本ガイドラインの徐放性製剤の範疇に含まれる徐放性製剤とはどのようなものか。

A 1) 徐放性製剤とは、通例、薬効を持続させるため、あるいは副作用を低減するために、薬物を徐放放出するように放出制御された製剤である。特殊な例として、時間依存放出型製剤、消化管部位限定放出製剤があるが、そのような製剤は別途、それぞれの製剤特性に応じて製法変更時にバイオアベイラビリティが変わっていないことを本ガイドラインに準じて確認することになる。

製法の変更

Q 2) 徐放性製剤の「成分の物性」のレベル2に、放出を制御していない添加剤及び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が記載されているが、物性が異なっても、溶解して製造する等、製剤特性に影響しないケースも考えられる。このような場合にはレベル1の変更としてよいか。

A 2) 妥当な理由があれば、そのようにできる。

溶出試験

Q 3) 徐放性製剤のレベル1の変更には、通常製剤、腸溶製剤の場合にある「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。」という項目がないのは何故か。

A 3) 徐放性製剤では、放出挙動が変化していないこと、特に dose dumping が起こらないことを確認するために通常製剤や腸溶製剤よりも詳細に溶出性を評価する必要があり、溶出試験条件の識別性のみでは溶出性の評価を十分には行えない。規格の溶出試験により同等性を担保できない場合は、pH を変えた複数の試験条件で溶出プロファイルが同等であることを示しておく必要がある。

Q 4) 徐放性製剤において溶出に影響を与える添加剤や原薬の物性を変更する場合に、バスケット法が追加されている理由は何か？

A 4) 機械的刺激のある方法で溶出性、特に dose dumping を評価するため。

日本版 SUPAC-MR(案)への東薬工・製薬協製剤研究委員会の意見

第1章 緒言
1)全般
本ガイドラインの適用範囲が文章だけからでは分かりづらいので、文章を補足するか、あるいは Q&A で補完してはいかがでしょうか。
2)2 ページ、2 行目
「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…」とありますが、SUPAC-MR では Extended release 及び Delayed release が MR の範疇に含まれています。JPAC-IR(案)では通常製剤及び腸溶性製剤が対象であったことから、JPAC-MR(案)における経口固形徐放製剤とは、Extended release を対象としたものと考えますが、いかがでしょうか。
3)2 ページ、6 行目
「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」とありますが、これは IVIVC のことを指すでしょうか、また他にはどのような手法があるとお考えでしょうか。
第2章 用語
1)2 ページ、17 行目
「第3章、A. 第 V 項に示す溶出試験」は速放性製剤のものであり、「第3章、B. 第 I 項」ではないかと思えます。
2)2 ページ、19 行目
「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」とは、具体的にどのようなことでしょうか？JPAC-IR(案)の Q&A にあるように、ICH Q6A を基準に考えると理解してよろしいでしょうか。
3)2 ページ、21 行目
後発品のガイドラインに従って、ポリソルベート 80 濃度は 1%を上限にしたと思われませんが、FDA の例ではより高濃度の添加を認めていることと、日本でも品質再評価では 5%まで認めていることから、5%に広げていただきたい。
4)2 ページ、24 行目
試験製剤について「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安定性試験用の製剤とすることで差し支えない」とありますが、「実生産におけるロットサイズ又は実生産の 1/10 以上のロットサイズ」でよいのではないのでしょうか。

5)2 ページ、24 行目

「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」とありますが、この文章だけでは意味がよくつかめません。JPAC-IR(案)の Q&A にあるように、後日、実生産ロットの安定性が確認されればよいと解釈してよろしいでしょうか。

6)2 ページ、27 行目

難溶性薬物を含む製剤の定義が「後発医薬品ガイドラインの第3章A. V. 3. 3による」となっていますが、正しいのでしょうか。徐放性製剤では、製剤からの放出制御が律速であり、主薬の溶解性の違いは区別する必要がないと考えますが、いかがでしょうか。

第3章 製法の変更水準と要求される試験

1) 3 ページ、11 行目及び 28 行目

「溶出試験規格の妥当性が確認されている場合」とは、どのように確認するのでしょうか？JPAC-IR(案)の Q&A にあるように、ICH Q6A を基準に考えると理解してよろしいでしょうか。

2)3 ページ、13 行目及び 30 行目

「第3章、A. 第V項」とありますが、徐放性製剤の場合は「第3章、B. 第I項」ではないかと思います。

3)3 ページ、19 行目

「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。」とありますが、下線部について、溶出試験を実施できない場合とはどのような時でしょうか。また、治療濃度域が狭くない難溶性医薬品の場合の扱いはどうなるのでしょうか。

4)3 ページ、28 行目

「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。)」とありますが、溶出試験の判定方法を明確にするために、以下の下線の文章を追記したほうがよいと考えます。

「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章〇〇に示す溶出試験を実施し、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、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。)」

5)2 ページ、最終行

「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。」とありますが、下線部について、妥当な理由とは例えばどのような場合でしょうか。

6)3 ページ、21 行目、4ページ、2 行目及び9 行目

「但し、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である」とありますが、例えばどのようなケースがあるのか、例示願えないでしょうか。

7)3 ページ、27 行目

次表に示すように、JPAC-MR(案)と SUPAC-MR を比較した場合、レベル2の変更の要求される溶出試験条件について、JPAC-MR(案)は厳しい条件となっています。後発医薬品のガイドラインにおいて、数多くの溶出試験条件が必要とされるのは、徐放性製剤の徐放メカニズムに変更がないことを溶出試験で確認するためと考えます。製法変更においては、徐放メカニズムの変更はないと考えられることから、これほど数多くの試験条件は不要と考えます。

表1. 同等性試験

レベル	JPAC-MR	SUPAC-MR
1	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複数条件で溶出プロファイルの同等性	規格への適合
2	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 界面活性剤;ポリソルベート、1%	<Extended release>: 規格の試験液+3種の溶液での多点溶出プロファイル <Delayed release>: 規格の試験液+0.1N HCl(2h)→pH4.5-7.5、での多点溶出プロファイル 50,75,100rpm (paddle), 50,100,150rpm (basket) IVIVC 確立されていれば規格試験のみで OK 界面活性剤;適切な正当性あれば利用可能
3	ヒト生物学的同等性試験	規格試験の溶出試験のほか、single-dose の BE 試験。 IVIVC が確立されれば、BE 試験は省略できることもあり。

付表

1) 全般

- ① 変更内容の記載が SUPAC-IR(案)と同でよいか検討すべきと考えます。特に製造工程の記述について、例えば、
- レベル1: 溶出制御に影響を与える可能性がほとんどない、申請あるいは…の変更
- レベル2: 溶出制御に影響を与える可能性がある、申請あるいは…の変更
- レベル3: 溶出制御に大きな影響を与える可能性がある変更。
- 等が適当と考えます。

2) 成分の物性

- ① 放出制御に関与しない添加剤は、放出制御に影響しないのですからレベル2ではなく、レベル1に該当すると考えます。
- ② レベル2に「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」が記載されていますが、製剤特性に与える影響は添加剤の用途、使用量によって異なるものであるので一律には決定できません。レベル1の変更としていただきたい。また、レベル3に「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」が記載されていますが、SUPAC-MRでもレベル2であり、ハーモナイズの観点からもレベル2の変更としていただきたい。
- ③ 原薬の結晶形、粒度を変更した場合の取り扱いをレベル2にした考え方をお聞きかせ下さい。
- ④ 放出制御している成分の物性が異なる(組成は同じ)ときにレベル3とすると、処方変更ガイドラインのC水準よりも厳しくなり、整合性が取れなくなると考えます。仮に、レベル2でも基本的に全条件での溶出プロファイルの同等性を求めるのであれば、放出制御している成分の物性が異なる場合もレベル2で十分と考えられます。むしろ、徐放性製剤の方がIVIVCが成立しやすいのではないのでしょうか。その意味でも、溶出試験で十分ではないかと考えます。
- ⑤ レベル3において放出を制御している添加剤に関して添加剤の物性変更はBE試験を要求されている。しかし処方変更ガイドラインでは放出を制御する成分、例えばコーティング剤の成分が異なっても、C水準であれば溶出試験で済む場合があります。SUPAC-MRでも5%以内の変更であればレベル1、10%以内の変更はレベル2になっています。量の変更はレベル2で、質の変更(質が変化している実証はない)はレベル3ではおかしいと考えます。
- ⑥ 「物性が異なる」とありますが、物性をどのように定義されるお考えでしょうか。徐放性製剤にはワックスを用いることがありますが、ワックス等はlotによって融点の変動があります。また多形が混在することが多いと言われており、一度熔融させると多形変化することも知られています。このような中で、一律に結晶形が異なる場合はレベル3とすることには疑問があります。また、例えば粒度が異なっても溶解して使用する場合(フィルム)は粒度の影響はありません。このようなケースは妥当な理由に該当すると思いますが、いか

がでしょうか。

3) 製造規模

- ① レベル1の「品質にほとんど影響を与えない」→「品質にほとんど影響を与えない」。
- ② JPAC-MR(案)では、製造規模の変更について具体的な規模が示されていません。JPAC-IR(案)の Q&A では「通常、品質にほとんど影響を与えない製造規模は臨床試験ロットの製造規模の 10 倍以内の変更、品質に影響を与える可能性のある製造規模は 10 倍を超える変更」とありますが、同様の解釈と理解してよいでしょうか。また、スケールダウンの場合も同様の解釈でしょうか。

4) 場所

- ① レベル2の変更には委託製造の場合も含まれると思いますが、日本ではそれほど作業者のレベルに差はないと考えられることから、レベル1への変更を希望します。

5) 装置

- ① 装置の区分は補遺などで具体的に示す必要があると考えます。

6) 製造工程

- ① バリデーシヨンの範囲外でも、溶出制御に全く影響しない変更もあります。例えば、錠剤の水溶性コーティング皮膜のスプレー条件等です。科学的に検証することが条件になると思いますが、レベル1以下の変更水準の設定を有りえると考えます。
- ② レベル2の変更で、「申請あるいはバリデーシヨ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」とありますが、製造規模が変われば操作パラメーターは変更されることになるため、レベル1にある製造規模の部分と矛盾します。

7) 同等性試験

- ① レベル1の同等性試験の欄中、「その他：後発医薬品の複数条件で溶出プロファイルの比較」とありますが、複数条件とはどのような条件でしょうか。
- ② レベル1の同等性試験にある 1)、2)、その他の場合分けと本文 3 ページの記述がうまく対応していないので、分かりづらいと思います。
- ③ レベル3の同等性試験の欄中、e)の脚注が抜けています。

8) 安定性試験

- ① レベル1のように「品質に影響を与える可能性がほとんどない変更」については、SUPAC のように安定性試験を省略してもよいと考えますが、再度ご検討いただけますでしょうか。

その他全般について

- 1) JPAC-IR、MRはいつ頃ガイドライン化されて施行されるのか、現状と今後のご予定をお聞かせ下さい。
- 2) 厚生科学研究総合研究報告書にあります「本原案は十分に議論検討されていないので、更なる検討が必要とされる」ということの内容と、今後の予定をお聞かせ下さい。

以上

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

2003年12月9日

1. 全般について

- ・製法変更の生物学的同等性試験ガイドラインと称しているのに、安定性試験に関する内容が含まれている。このガイドラインの名称を変更して、品質全体（安定性試験を含む）について同等と判断する基準を明確にしたガイドラインにするか、そうでなければ、安定性の部分を削除して、現在の名称のとおり生物学的同等性に絞ったガイドラインにすべきである。
- ・JPAC-IR(案)と共通部分が多く、これまでのBE試験ガイドラインは、通常製剤と徐放性製剤は一つのガイドラインになっている。JPAC-IRとJPAC-ERをまとめて一つのガイドラインにしてはどうか。
- ・処方変更のガイドラインと製法変更のガイドラインと合して、一つのガイドラインにとりまとめられたい。(また、分量の変更は処方変更の生物学的同等性ガイドラインにあるが、レベルBに相当の場合、軽微な変更の取り扱いとされたい。)
- ・ICH Q6Aに基づいて発行された、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(医薬審発第567号 平成13年5月1日)では、溶出試験ではなく崩壊試験を設定できる条件が明記されており、かならずしも溶出試験が設定されるわけではない。今回のガイドライン(案)には、溶出試験の設定を要しない品目についての対応が記載されていないので、その記載が必要であると考える。
- ・品質再評価による溶出試験設定が最終段階まで進んでおり、それらの品目の試験液の選定は、品質再評価の手順で行われている。また、日局原案作成においても品質再評価の手順に準じて溶出試験を設定するように指導されている。溶出試験の設定をこのように統一的に進めているため、国内の多くの品目は、品質再評価の緩衝液で試験条件を設定していることになる。品質再評価で用いる緩衝液は、今回のガイドライン(案)で引用している『後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン』の緩衝液とは異なる。メーカーには、試験法設定段階で種々の根拠データがあるのに、変更時には『後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン』に従って溶出試験を行うように限定されると、試験法設定時と製法変更時の品質評価に断絶を生じることになり、試験法設定時の各種データが有効活用されなくなる。変更管理においては、臨床試験ロットからの評価の連続性が重要であると考えるので、緩衝液を限定することは避けるべきと考える。

2. 第1章 緒言

- ・「概念的には USP の Extended release に相当する。略称を JPAC-ER(案)に変更する」とある。
→ 略称の違いについては、回答でも述べられているように日米欧で局方の定義が異なるために生じたものと考えられる。例えば、腸溶性製剤以外にも時間依存放出型製剤、部位限定放出製剤が存在するが、それらが Extended release の範疇に含まれるか明確になっていない。ER 等、用語の定義を明確化し、本 JPAC-ER(案)における経口固形徐放製剤の適用範囲を Q&A で明確にしていきたい。
- ・「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られる。」とあるが、実施内容に変化がないのであれば「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。」が適当ではないか。
- ・「そのようなデータがない場合」とあるが、データがあってもこのガイドラインに従ってもいいし、データがあっても BE が保たれることが示せなかった場合もこのガイドラインに従って BE を示せるので、JPAC-IR と同じ文言がよいと考える。
- ・ガイドラインの緒言に“変更製剤の安定性モニターを実施する。”とあることから、長期安定性試験結果は、メーカーでの担保で可と判断してよいとされたい。

3. 第2章 用語

- ・試験製剤について、JPAC-IR(案)及び今回の回答の中にも述べられてはいるが、再度「実生産におけるロットサイズで製造されたもの」を「実生産におけるロットサイズ又は1/10以上のロットサイズで製造されたもの」としていただきたい。(実情では製法変更の検討は実生産より小さいスケールで検討を行うことになり、実生産での検討では経済的負荷が大きくなる。特にレベル3の変更の際には3ロットを用いることとなり、ますます負荷が大きいものとなる。是非1/10でのロットサイズを認めていただきたい。)
- ・製法変更後の試験製剤の安定性試験サンプルのロットサイズに関する記載で、「後日、実生産ロットでの安定性が確認されれば、小規模スケールでの安定性データで差し支えない」とある。
→ 上記の記載は、すべての製法変更の水準及び項目について適用されるものと解釈してよいか。

4. 第3章 製法の変更水準と要求される試験

- ・本ガイドラインで提示されている溶出試験条件について、例えばハイドロゲル製剤のように低い回転数で試験すると、ベッセルに付着し、バラツキが大きくなり、正確な評価が出来ない場合もある。「妥当な理由がある場合には試験条件を変更しても良い」との記述を加えていた

だきたい。

- ・「溶出試験の判定基準」とあるが、通常「溶出試験の規格」の方がなじみがあると思う。
- ・前回の班会議では、⑦パドル法、200rpmがなく、6条件ということではなかったか。
- ・ヒト試験の項に「溶出挙動が生物学的に同等」とあるが、ここは元通りに「溶出挙動が同等」とすべきと考える。
- ・「妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である」とあるが、この部分について「開発段階の情報をもつ企業が、薬剤の特性を踏まえて理由を提示することでよい」との回答を得ているが、Q&Aに記載していただきたい。
- ・レベル1の2) ヒト試験で「溶出挙動が生物学的に同等とみなされなかった場合」とあるが、レベル1でこのようなケースがあるのか。
- ・レベル1の安定性試験で「長期(1ロット)」とあるが、レベル1程度では、加速試験のみでもよいのではないか。特に、安定なものは加速試験のみで十分と考える。また、長期の場合、試験項目は全項目、或いは溶出試験のみの想定か。
- ・溶出試験で、治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合、妥当な理由が必要とあるが、難溶性薬物は溶解性にバラツキが生じ易いため治療濃度域が狭い医薬品の場合注意を要すると解釈すればよいのか確認したい。
- ・既存製品で、かつ、製造方法が大きく変化しないレベル1、レベル2の変更では、溶出のpHプロファイルの変化は少ない。このような場合、多種の試験液での試験に代わり、過去の例で識別性に優れると判断される試験液が明らかな場合、この液を用いた試験による同等性の評価を可とされたい。たとえば、中性の薬物で、添加剤の挙動にpH依存性のない場合、水を試験液とする場合などが該当する。
- ・加速安定性試験を3箇月ではなく、6箇月で規格適としてほしい。加速3箇月では、規格適を判定基準にできないので、相対比較試験を想定され、変更前製品との同時的相対比較試験を要求されることになり、経時変化の経過が同等であるという判断基準を設ける必要がある。
- ・レベル3でも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挙動の同等性確認できるようにすべきである。

5. 「別表」について

- ・レベル1において製造工程の変更（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）は長期安定性試験データが要求される。この場合、バリデーションの範囲内ではあるが実生産で誤って設定した混合時間を超えて混合を行ってしまった場合も安定性データが必要とも受け取れる。この場合には当然、逸脱報告書は作成されるが、安定性データは不要と考えてよいか？（この件はIRでも同じことがあると思う）。
- ・レベル1の製造工程で「申請あるいはバリデーションの範囲内」とあるが、申請の範囲内であれば、法的には変更該当しない（社内的に保証する必要はあるが）。又、バリデーションの範囲内であれば、同等性を確認しているので、変更には当たらないと考える。変更内容の欄の記載を「製造に係わるパラメーターの軽微な変更」のような主旨の文章に修正すべきと考える。
- ・別表中の同等性試験の欄で、レベル1の記載に1)と2)があるが、その間に「溶出試験が、品質再評価の結果、規格及び試験法を設定されている場合：規格への適合」を追加してはどうか。また、レベル2についても、1)と2)の間に「溶出試験が、品質再評価の結果、規格及び試験法を設定されている場合：規格条件で溶出プロファイルの同等性」を追加してはどうか。
- ・同一製品でレベル1の変更が2回以上なされる場合で、かつ医薬審発第568号に従って溶出試験方法が設定されていない場合、最初は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を評価するが、その後変更する場合には以前に得られたデータを元に、試験法の妥当性の根拠を示して、単一の条件で溶出プロファイルの同等性を評価できるようにして欲しい。同様に同一製品でレベル2の変更が2回以上なされる場合にもこの考え方で差し支えないことを確認したい。
- ・別表でレベル1、2について項目毎にレベル判断の変更内容が書かれているが、もし同じレベルで該当項目が複数ある場合、同じレベルか。より複雑になることから1ランク上とする必要があるか。
- ・レベル2の製造規模の変更内容2)について、「類似のSOP、処方は同じ」とある。
→ 本ガイドラインは製法の変更に関するものであり、処方は同一との前提かと思われる。上記下線部は削除してもよいのではないか。
- ・成分の物性のレベル2に「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」及び「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」が記載されている
→ 結晶形、粒度等の物性が異なっても、溶解して製造する等、製剤特性に影響しないケースも考えられる。このような場合にはレベル1の変更として認めていただきたい。

- ・レベル2の成分の変更として結晶形、粒度等の変更があるが、このような場合、製造方法に変更がないことから、溶出性のpH依存性などに大きな変化は生じにくく、溶出性への影響が少ない場合は、レベル1に相当と分類されたい。たとえば、結晶多形があっても、溶解性が高い場合などが該当する。
- ・場所は同じでもSOPや環境が変更されるような場合には、場所の変更とみなされるか。
- ・注のf)について、変更時には1ロットでも、その後、時間の経過とともに3ロット製造すると考えられる。社内として、残りの2ロットのデータは担保しておくが、それのみでよいことを確認したい。
- ・注のf)で「製造ロットが少ない場合、必ずしも3ロットを必要としない」は説明不足。次ロット製造時に対応するとか、類似他品目のデータを利用するなどのフォローが必要ではないか。

6. その他全般

- ・JPAC-IR(案)で議論された内容(Q&Aの修正も含めて)は、JPAC-ERガイドライン及びQ&Aにも適用されると考えてもよいか。(例えば、①「臨床試験ロット」の定義、②「SOPが同じ」とは製造作業にかかるSOPの内容が同じことを意味すること、安定性試験は変更後の安定性をモニターするのが目的であって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ではないこと等)
- ・ロットスケール等、IRで議論されたQ&Aの考え方がERにも準用されることを確認したい。
- ・日本での治験の状況を考えると、IVIVCの相関を求めることは非常に難しいと考える。さらにIVIVCの In Vitro試験では、1種類のpHでIVIVCが認められても不十分で、各種pHで全てIVIVCが成立することを日本では求められていると理解される。このことに対応することは非常に難しいことから、IVIVCへの要求が厳しすぎると思う。各種pH条件でのIn Vitro溶出時間曲線と、In Vivo吸収時間曲線の相関性が認められた例は、過去に何件ぐらいあるのか？
- ・前回の研究班会議で「IVIVCは溶出試験の条件設定には使えるが、あくまで直線的な相関に基づいた点推定しか行えず、溶出規格の上下限設定には十分とはいえない。溶出が変化してもBA

が変わらない範囲を示すのがベストで、薬物特性を踏まえて多面的に推定する必要がある。但し、全てにおいて同等性の議論をあてはめる必要はなく、薬理作用の緩い医薬品は、それを根拠に規格設定することも可能である。」という意見があったが、「溶出が変化してもBAが変わらない範囲を示すためには、ピボと相関のない溶出で検討を行っても意味がなく、やはりピボと相関のある溶出 (IVIVC) が必要となる。その場合 IVIVC による溶出規格の設定も可能であると考えるが、IVIVC 以外で溶出規格の上下限設定を行うには、具体的にどのような方法があるとお考えでしょうか。

- ・ 開発段階で溶出規格の上下限設定用の製剤でのBAを評価することはほとんど行われなことから、実際的ではないと思います。他に具体的手法をご教示お願いします。薬物特性を踏まえて多面的に推定するとありますが、FDAの言うBCSの膜透過性はこの評価の一つとして、採用していただけますか？
- ・ 各レベルの変更と届け出・申請との関係が現時点では不明であるが、一変申請の場合でも、申請から承認までの期間については、業務に支障のない短期間に設定願いたい。

以上

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 (枠内は追加意見)

2004年2月12日

1. 全般について

・製法変更の生物学的同等性試験ガイドラインと称しているのに、安定性試験に関する内容が含まれている。このガイドラインの名称を変更して、品質全体（安定性試験を含む）について同等と判断する基準を明確にしたガイドラインにするか、そうでなければ、安定性の部分を削除して、現在の名称のとおり生物学的同等性に絞ったガイドラインにすべきである。

→処方変更の場合は一変申請となり、処方変更GLは安定性試験に言及していないものの、別途安定性試験が必要となる。製法変更の場合は一変申請とならないので、JPAC(案)では安定性試験に言及している。申請制度によるGL内容の違いであり、このままとする。

・JPAC-IR(案)と共通部分が多く、これまでのBE試験ガイドラインは、通常製剤と徐放性製剤は一つのガイドラインになっている。JPAC-IRとJPAC-ERをまとめて一つのガイドラインにしてはどうか。

→一つにまとめる必要性は必ずしもないと考えられるので、このままとする。

・処方変更のガイドラインと製法変更のガイドラインと合して、一つのガイドラインにとりまとめられたい。(また、分量の変更は処方変更の生物学的同等性ガイドラインにあるが、レベルBに相当の場合、軽微な変更の取り扱いとされたい。)

→GLの一本化は将来の課題ではあるが、JPAC(案)は製法変更のGLであり、今回の議論の対象としない。

・ICH Q6Aに基づいて発行された、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(医薬審発第567号 平成13年5月1日)では、溶出試験ではなく崩壊試験を設定できる条件が明記されており、かならずしも溶出試験が設定されるわけではない。今回のガイドライン(案)には、溶出試験の設定を要しない品目についての対応が記載されていないので、その記載が必要であると考える。

→BAとの相関性が確認されているならば崩壊試験等の代替法もあり得る。ただし、溶出試験規格がなく、崩壊試験のみの規格である医薬品は特殊な例であり、そのようなものは別途の扱いとする。ERで該当する例はないと思われる。

・品質再評価による溶出試験設定が最終段階まで進んでおり、それらの品目の試験液の選定は、品質再評価の手順で行われている。また、日局原案作成においても品質再評価の手順に準じて溶出試験を設定するように指導されている。溶出試験の設定をこのように統一的に進めているため、国内の多くの品目は、品質再評価の緩衝液で試験条件を設定していることになる。品質再評価で用いる緩衝液は、今回のガイドライン(案)で引用している『後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン』の緩衝液とは異なる。メーカーには、試験法設定段階で種々の根拠データ

があるのに、変更時には『後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン』に従って溶出試験を行うように限定されると、試験法設定時と製法変更時の品質評価に断絶を生じることになり、試験法設定時の各種データが有効活用されなくなる。変更管理においては、臨床試験ロットからの評価の連続性が重要であると考えるので、緩衝液を限定することは避けるべきと考える。

→品質再評価の制度を作った過程で、日局の2倍希釈のpH6.8の緩衝液が規格の試験液として採用されるようになっているので、この液をBE試験ガイドライン（後発GL）で採用する方向で考えるみる。

2. 第1章 緒言

- ・「概念的には USP の Extended release に相当する。略称を JPAC-ER(案)に変更する」とある。
 - 略称の違いについては、回答でも述べられているように日米欧で局方の定義が異なるために生じたものと考えられる。例えば、腸溶性製剤以外にも時間依存放出型製剤、部位限定放出製剤が存在するが、それらが Extended release の範疇に含まれるか明確になっていない。ER 等、用語の定義を明確化し、本 JPAC-ER(案)における経口固形徐放製剤の適用範囲を Q&A で明確にしていきたい。
- JPAC-ER(案)では主な徐放性製剤をカバーしたいと考えている。時間依存放出型製剤、部位限定放出製剤は特殊な例であり、そのようなものは別途の扱いとし、本GL(案)を参考に考えてもらいたい。
- ・「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られる。」とあるが、実施内容に変化がないのであれば「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。」が適当ではないか。
- ・「そのようなデータがない場合」とあるが、データがあってもこのガイドラインに従ってもいいし、データがあってもBEが保たれることが示せなかった場合もこのガイドラインに従ってBEを示せるので、JPAC-IRと同じ文言がよいと考える。
 - 上記の2点を参考とし記載を改訂する。
- ・ガイドラインの緒言に“変更製剤の安定性モニターを実施する。”とあることから、長期安定性試験結果は、メーカーでの担保で可と判断してよいとされたい。
 - ERではIRよりも詳細な安定性の確認が必要で、レベル2の変更を行う際には、保存中にdose dampingが生じないことを保証する必要がある。従って、安定性のモニターは必要であり変更しない。

⇒長期安定性試験の目的は安定性が変化していないことをモニターすることにあると考えられるが、IR、ERともレベル1は安定性に影響を与える可能性は低い。また、レベル1は届出になると予想されることから、IRのQ&Aにある「メーカーが変更後に同時に安定性試験を実施して担保すること」がERについても可能であることを確認したい。

3. 第2章 用語

- ・試験製剤について、JPAC-IR(案)及び今回の回答の中にも述べられてはいるが、再度「実生産におけるロットサイズで製造されたもの」を「実生産におけるロットサイズ又は1/10以上のロットサイズで製造されたもの」としていただきたい。(実情では製法変更の検討は実生産より小さいスケールで検討を行うことになり、実生産での検討では経済的負荷が大きくなる。特にレベル3の変更の際には3ロットを用いることとなり、ますます負荷が大きいものとなる。是非1/10でのロットサイズを認めていただきたい。)

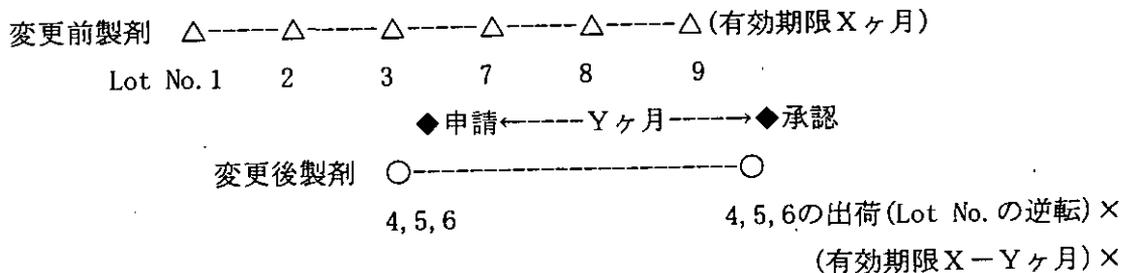
→1/10のロットサイズで検討しても、いずれ生産スケールで確認するのであるから、このGLの対象となる。

⇒レベル1のように(レベル2も?)届出の対象となる場合は生産スケールで製造しても製品化できるので問題ないが、レベル3のように事前承認の対象となった場合は、承認までの間にロット番号の逆転が生じるため、生産スケールで製造した試作品は製品化できず棚損となる。これは企業にとって大きな損失であると同時に、品質が保証された医薬品を廃棄することとなり、医療現場や患者さんにとっても損失となる。また、仮に出荷したとしても、有効期限が他のロットより短くなり、市場に混乱をきたす恐れがある。承認までには生産スケールで検討するにしても、事前申請時では1/10スケールを是非とも認めて頂きたい。

届出の場合



事前承認の場合



[修正案]

