

主任監査員は、品質マネジメントシステムの規制要求事項に対する適合及び、品質マネジメントシステムの品質が目的を満たすことにおいて有効性であることに関して、監査チームの結論を提出すべきである。

可能であれば、監査所見及び結論に関する全ての異なる意見は解決すべきである。全ての未解決の問題は記録すべきである。

特定された不適合又は潜在的な課題の重大性と重要性を考慮して、これらの不適合及び課題に対処するために必要な是正処置及び予防処置の計画を監査機関に提出するために、目標期日について合意すべきである。最終会議の前には是正処置又は予防処置が講じられた場合、この処置は認知され、文書化すべきである。

10.6.4 監査報告書

10.6.4.1 監査報告書の作成

監査報告書は、それぞれの監査に対して、実施した監査の最終記録と共に監査機関に提出し、是正処置及び予防処置の活動の基になる情報と共に、製造業者へ提出すべきである。

主任監査員は、監査報告書の作成、内容、正確さ及び完全さに対する責任を有する。

10.6.4.2 報告書の内容

監査報告書は、監査の内容を正確に反映しているべきである。それには日付を記し、監査機関の要求があれば、主任監査員及びその他のチーム構成員が署名すべきである。最低限、報告書には次の項目を含めるか、参照すべきである：

- a) 関連するプロセス及び製品群を包含する監査範囲及び目的
- b) 監査計画の詳細、監査チーム構成員及び被監査者の代表者、監査実施日及び監査の対象になった特定の部署名
- c) 監査の実施に当って採用した監査基準の名称
- d) 監査の所見及び結論の信頼性を損なう可能性がある、遭遇した障害を含む、監査プロセスの概要を伴う監査の所見
- e) 監査範囲内であるが、監査されなかった領域
- f) 次を含む不適合の特定：
 - i. それぞれの不適合の詳細
 - ii. 監査基準又は監査基準を適用する特定の規制要求事項

- iii. 規制要求事項に関する相対的な重大さの程度
- iv. 必要な全ての是正処置の活動計画を提出する期日
- g) 品質の目的を満たすことに対する品質マネジメントシステムの有効性
- h) 監査中に実施した全ての修正又は是正処置の詳細
- i) 予定を含むフォローアップ活動のための監査機関に対する推奨事項
- j) 監査の結論

監査チームと被監査者との間の未解決の異なる意見は、報告書に記載すべきである。f)、g)及びi)に記述されている監査チームによる不適合の指摘及び推奨事項の確認は、できるだけ速やかに製造業者及び/又は被監査者に提供すべきである。

企業秘密及び知的所有権に関する情報は、機密保持のため、報告書の中で特定すべきである。

注：法的監査の報告内容に関するさらに詳細な指針は、文書GHMF/SG4/N33 医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査のための指針：パート3—法的監査報告を参照のこと。

10.6.4.3 報告書の配布

監査報告書は、監査機関の手順に従って日付を記し、レビューし、承認すべきである。

監査報告書は、定められた期間内に、できるだけ速やかに監査機関が製造業者及び/又は被監査者に送付するか、それらが入手できるようにすべきである。

監査報告書は、定められた期間内に、できるだけ速やかに発行すべきである。定められた期間内に発行することができない場合、遅延の理由を製造業者及び/又は被監査者に伝えるべきである。また、監査機関の規制方針によって認められている場合は、改訂した期日を設定すべきである。

10.6.5 監査の完了

監査は、監査計画に記された全ての活動が完了し、最終監査報告書を製造業者及び/又は被監査者に対して提出することをもって完了する。

10.6.6 監査文書の保持

監査に関する文書は、参加した組織間の合意に基づき、また、適用される監査プログラムの手順、契約上の要求事項、法的及び規制要求事項に従って、保持又は廃棄すべきで

ある。

10.7 監査文書の適切性

それぞれの監査に関連する文書は、適用される規制要求事項に従って維持し、次の事項を満足しなければならない。

- a) それぞれの監査に関連する文書は、監査プログラムの実施を立証し、それぞれの監査、被監査者、監査プログラムのレビューの結果及び監査担当者に関連する記録を含むべきである。
- b) 必要な場合、市販前承認又は市販後監視活動で使用される適切な情報を、適切な規制当局へ提供する。
- c) 同一の品質マネジメントシステムの接続する監査との間で、トレーサビリティ及び連続性を保証する。
- d) 是正処置及び予防処置の基礎、及び適用できる場合、被監査者に改善の機会を提供する。

10.8 フォローアップ活動

監査の結論では、適用できる場合、修正、是正処置、予防処置又は改善活動の必要性を指摘してもよい。こうした活動は、通常、合意された時間枠内で製造業者及び／又は被監査者が決定し、実施するが、監査の一部とはみなされない。こうした活動の状態は、製造業者及び／又は被監査者が監視すべきである。

監査機関は、提出された全ての修正、是正処置及び／又は予防処置をレビューする。是正処置の完了及び有効性は、検証すべきである。検証は、後に続く監査の一部にしてもよい。

監査プログラムでは、監査チームの構成員によるフォローアップを規定してもよい。そのような場合、後に続く監査活動における独立性を維持するように注意すべきである。

研究要旨 厚生労働科学研究 医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質の確保のあり方に関する研究（2001-2004 年）において作成された経口固形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）について、薬事法改正（2005 年 4 月施行）及び ICH ガイドライン Q8, Q9, Q10 等によるレギュレーションの状況変化を踏まえて改訂を行い、それぞれの改訂案を作成した。

研究協力者：

風間 秀元 厚生労働省監視指導課麻薬対策課
青柳 伸男 医薬品医療機器総合機構
檜山 行雄 国立医薬品食品衛生研究所
小崎 雅人 興和(株)
篠崎 寛 バイエル薬品(株)
高橋 嘉輝 沢井製薬(株)
谷口 和也 東和薬品(株)
濱浦 健司 第一三共(株)
村主 教行 塩野義製薬(株)

レーションの状況変化を踏まえて、本研究が平成 20 年度から開始され、前ガイドライン案、前 Q&A 案の改訂を行った。

B. 研究方法

検討班により、前ガイドライン案の策定経過の洗い直し、改訂に向けた今後の方向性と解決すべき課題について討議し、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針（案）」（以後、指針案 1）及び Q&A（案）（以後、Q&A 案 1）を作成した。

A. 研究目的

厚生労働科学研究 医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質の確保のあり方に関する研究（2001 - 2004 年）において、「経口固形製剤（通常製剤及び腸溶製剤）の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン（案）」、「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）」及びそれらの Q&A（案）が作成された（以後、前ガイドライン案、前 Q&A 案とする）。このうち「経口固形製剤（通常製剤及び腸溶製剤）の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン（案）」及びその Q&A（案）は、医薬品研究(35 巻, pp. 295-317, 2004 年)にも発表されている。その後、薬事法改正（2005 年 4 月施行）により、承認書に具体的な製法が記載されるようになり、また、GMP 適合が承認要件となった。さらには、医薬品の製法に関する ICH ガイドライン、ICH Q8（製剤開発に関するガイドライン）及び ICH Q9（品質リスクマネジメントに関するガイドライン）が 2006 年 9 月に厚生労働省医薬食品局から通知され、ICH Q10（医薬品品質システム）の策定プロセスが 2008 年 6 月にステップ 4 に至っている。このような医薬品の製法に関わるレギュ

C. 研究結果／考察

C1. 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン（案）の策定経過

薬事法改正（2005 年 4 月施行）前の薬事法では、承認書に具体的な製法が記載されていないため、製法変更時の生物学同等性確認についての法的な規制はなかった。ただし、2006 年 11 月の改訂以前の「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、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 Q&A」Q-3 の(A)(3)に「本ガイドラインは、処方変更のみを対象としているが、米国の SUPAC ガイダンスは、それだけではなく、製造場所、スケールアップ/ダウン、製造装置、製造工程の変更をも対象としている。この相違は日米間の許認可制度の相違に起因するもので、これらの変更は日本では承認事項に含まれないため、本ガイドラインの対象外となっている。しかし、スケールアップや工程の変更等に対しても、本ガイドラインに従い、製剤の溶出挙動が変化してないことを確認しておくことが望ましい。」という記載があった。一方、欧米では法的規制があり、製法変更時の生物学同等性を担保する

確認がなされている。前厚生労働科学研究 医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質の確保のあり方に関する研究（2001 - 2004年）は、承認書に製法記載されるようになった薬事法改正（2005年4月施行）前に先見的にスタートし、前ガイドライン案、前Q&A案が作成されたが、研究目的に記載したようなレギュレーションの情勢変化を踏まえて本研究が開始された。

C2. 本指針設定概念の方向性

臨床試験で有効性・安全性が確認され、新薬として承認されたならば、以後、生産される製品の品質は、臨床試験で使用された治験薬と同じでなければならない。経口製剤の場合、製剤からの有効成分の溶出性が有効性・安全性の指標となり、承認後市販される製剤の溶出性が、臨床試験で使用された治験薬と異なった場合、バイオアベイラビリティが変化し、治験薬と治療上の同等性を保証できなくなる可能性がある。溶出性に影響を及ぼすのは、製剤の処方、有効成分・添加剤の物性、製法であり、製法を変えた場合、生物学的同等性が保たれない可能性がある。本指針の設定概念として、製法変更において、溶出性に関する品質規格に適合すれば生物学的同等性も保たれるとせず、変更のレベルによっては、溶出挙動の同等性、ヒト試験による生物学的同等性の確認を行う必要があるとする。

また、本指針 第1章 緒言に「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せる場合は、本指針に従って試験しなくとも差し支えない。」と記載している。ICH Q8で提唱されている Quality by Design に基づき、製造工程のリスク評価、重要工程が製剤の品質特性に及ぼす影響等のデータによりデザインスペース (Design Space) を用いて製法記載されている場合、その内容に基づき、生物学的同等性を担保する試験の必要性を決めることも可能である。

C3. 前ガイドライン案、前Q&A案からの主な改訂点

今年度の研究班では以下のような方向性が提案された。ただし、今後、実際のガイドライン

の発出にあたっては、本省各部門との摺り合わせ等が不可欠であり、まだ流動的な部分を含んでいる。

1. 製法変更しても必ずしも一部変更承認申請が必要となる場合だけではないので、名称を「指針」とし、また、前ガイドライン案、前Q&A案は、「通常製剤及び腸溶製剤」と「徐放性製剤」の2つに分けてたが、内容的にはほぼ同じであるので、まとめて「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針」、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針 Q&A」とする。

2. 既発出の生物学的同等性試験ガイドラインに合わせて、承認後の製法変更が対象であることを指針に明記する。ただし、承認前の臨床試験に使用された製剤からの製法変更においても生物学的同等性を担保することは重要なので、承認前の変更について Q&A 案1のQ-4に、本指針に従った試験を実施することが望ましい旨を記載する。

3. 安定性試験データについては、薬食審査発第0109005号で規定されていることから、この指針から安定性試験に関する記述を削除する。ただし、Q&A 案1のQ-29に、溶出の経時安定性の確認の必要性が高い品目については、承認後の実生産ロットで経時的な溶出プロファイルを調べる試験を実施することが望ましい旨を記載する。

4. 前ガイドライン案、前Q&A案が作成された後に、薬事法改正（2005年4月施行）があり承認書に製法が記載されるようになったが、ICH Q8で提唱されているデザインスペースを設定した製法記載も可能となった。デザインスペースの設定については、厚生労働科学研究 医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究の平成19年度 分担研究報告書で「重要工程におけるデザインスペースの設定及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究」が報告されている。本指針では、製造法にデザインスペースが申請され承認されている場合は、デザインスペース内での変更は変更とみなさない旨を Q&A 案1のQ-5に記載する。

5. 製造場所の変更は、レベル1（作業員に対する教育、訓練のシステムが同じ製造場所への移動）又はレベル2（作業員に対する教育、訓

練システムが異なる製造場所への移動)とし、レベル2で「製造経験から得られた知識や開発段階で得られた製品に関する知識を有する場合は、別表 注釈 a)の「妥当な理由」に該当し、レベル1の試験を適用できる(Q&A案1のQ-10)。

6. 本指針で示されている溶出試験を適用することが適切でない医薬品については、それに代わる溶出(放出)試験あるいは物理化学試験を行うことができる旨をQ&A案1のQ-30に記載する。ただし、その試験法を適用するには、試験方法が「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成13年5月1日医薬審発第568号)の中で述べられている考え方に準じて設定される等の妥当な理由が必要である。

C4. 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案及びQ&A案の作成

本討議に基づき前ガイドライン案、前Q&A案を改訂し、添付資料「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針(案)」及びQ&A(案)を作成した。

D. 結論/まとめ

厚生労働科学研究 医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質の確保のあり方に関する研究(2001-2004年)において作成された経口固形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)について、薬事法改正(2005年4月施行)、ICHガイドラインQ8, Q9, Q10等によるレギュレーションの状況変化を踏まえて改訂を行い、それぞれの改訂案を作成した。

主な改訂は、「ガイドライン」から「指針」への名称変更、承認後の製法変更を対象とすることの明記、安定性試験に関する記述の削除、ICH Q8 Quality by Design やデザインスペース等への対応、製造場所の変更でレベル3を削除(製造場所の変更はレベル1又は2)である。

E. 添付資料

添付資料1 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針(案)

添付資料2 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針のQ&A(案)

F. 健康危険情報
該当する情報なし

2. 学会発表
なし

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
なし

2. 実用新案登録
なし

経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案

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

A. 通常製剤, 腸溶性製剤

B. 徐放性製剤

第1章 緒言

本指針は、経口固形通常製剤、腸溶性製剤、及び徐放性製剤について、承認後に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、製法変更前後の製剤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、規格試験によつてのみでなく、当該医薬品が如何に開発され品質保証されているかに基づいて、当該変更のみならず、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、本指針に記載された条件に従い、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。ただし、変更の内容及び開発段階の溶出試験・バイオアベイラビリティのデータ等から、製法変更しても生物学的同等性が保たれることを示せる場合は、本指針に従つて試験しなくとも差し支えない。

第2章 用語

標準製剤

製法変更前の製剤3ロットにつき、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（以下、「後発医薬品ガイドライン」という）の第3章、A. I（通常製剤、腸溶性製剤）又はB. I（徐放性製剤）に従つて、選定したロット。

試験製剤

製法変更後の製剤。実生産ロットと同じスケールで製造された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。

難溶性薬物を含む製剤（以下、「難溶性医薬品」という）

後発医薬品ガイドラインの第3章、A. V. 3. 3）による。

第3章 製法変更水準と要求される試験

1. 製法変更水準

製法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

A. 通常製剤，腸溶性製剤

別表 1 参照.

レベル 1

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，あるいは，溶出試験の妥当性が確認されている場合，規格溶出試験を実施する．試験製剤が規格に適合するときに，試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす．その他の場合，後発医薬品ガイドラインの第 3 章，A. V に示す溶出試験を行う．治療濃度域の広い医薬品では，妥当な理由があればガイドラインで示された濃度以上の界面活性剤を添加した試験液を用いて溶出試験を行うことができる．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試験液で溶出試験をする場合は，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の第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす．ただし，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．

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合及び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生物学的同等性試験を行う．ただし，妥当な理由がある場合は，ヒト試験は不要である．

レベル 2

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，あるいは，溶出試験の妥当性が確認されている場合，規格試験条件で溶出試験を行い，その他の場合は，後発医薬品ガイドラインの第 3 章，A. V に示す溶出試験を実施する．治療濃度域の広い医薬品では，妥当な理由があればガイドラインで示された濃度以上の界面活性剤を添加した試験液を用いて溶出試験を行うことができる．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試験液で溶出試験をする場合は，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の第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるときに，試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす．

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合及び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生物学的同等性試験を行う．ただし，妥当な理由がある場合は，ヒト試験は不要である．

レベル 3

治療濃度域が広い医薬品で，後発医薬品ガイドラインの第 3 章，A. V に示す溶出試験を行うとき，いずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85%以上

であり、且つ、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の第5章に従い溶出挙動が同等と判定されるとき、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

その他の場合は後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う。ただし、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

別表 1. 通常製剤, 腸溶性製剤の製法変更水準と要求される試験

変更水準	項目	変更内容	要求される試験 ^{b)}
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) 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全ての条件で溶出プロファイルの同等性 ^{c)}
	場所	作業員に対する教育, 訓練のシステムが同じ製造場所への移動(装置, SOP, 環境, 管理は同じ)	
	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	結晶形, 粒度等の物性が異なる原薬, 添加剤への変更	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全ての条件で溶出プロファイルの同等性 ^{c)}
	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, 訓練システムが異な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)	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	1) 治療濃度域が広い医薬品で後発医薬品ガイドラインの全ての条件で 30 分以内に 85%以上溶出する場合, 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に従った生物学的同等性試験

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) 溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は, 後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う. 妥当な理由があればヒト試験は不要.

c) 治療濃度域の広い医薬品では, 妥当な理由があればガイドラインで示された濃度以上の界面活性剤を添加した試験液を用いて溶出試験を行うことができる. 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試験液で溶出試験をする場合は, 妥当な理由が必要である.

B. 徐放性製剤

別表 2 参照.

レベル 1

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、あるいは、溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格溶出試験を実施する。試験製剤が規格に適合するときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。その他の場合は、後発医薬品ガイドラインの第 3 章、B. IV に示す溶出試験を行う（パドル法、50、100 rpm の条件の試験法のみ）。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の第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う。ただし、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

レベル 2

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、あるいは、溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格試験条件で溶出試験を行う。その他の場合は、後発医薬品ガイドラインの第 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。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の第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う。ただし、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

レベル 3

後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う。ただし、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

別表 2. 徐放性製剤の製法変更水準と要求される試験

変更水準	項目	変更内容	要求される試験 ^{b)}
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)}
	場所	作業員に対する教育、訓練のシステムが同じ製造場所への移動(装置, SOP, 環境, 管理は同じ)	
	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	結晶形, 粒度等の物性が異なる原薬, 添加剤への変更	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 ^{e)} で溶出プロファイルの同等性 ^{d)}
	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)	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	後発医薬品ガイドラインに従った生物学的同等性試験。

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) 溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う。妥当な理由があればヒト試験は不要。

c) 後発医薬品ガイドラインの第 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) 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、後発医薬品ガイドラインの第 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.

経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針の Q & A (案)

《緒 言》

Q-1 本ガイドラインの特徴、適用上の注意は何か。

(A) 製法の変更は、装置、工程、製造規模、製造環境等、多岐にわたり、変更の内容も多種多様で、変更の影響も医薬品毎に異なる。また、一つの要因の変更はしばしば他の要因とも相互に影響しあう。したがって、製法変更を一律の基準で取り扱うことは難しく、本ガイドラインで示した変更の水準、内容、範囲は原則的なものである。この点が、変更水準を明確に示した処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインと大きく異なる点であり、個別の製剤において、品質に及ぼす製法の変更の影響の程度を見極めながら、本ガイドラインを適用することが大切である。

Q-2 緒言に“製法の変更管理は規格試験のみからでなく、当該製剤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、変更管理のあり方について示してほしい。

(A) 医薬品の製造とは、臨床試験で有効性・安全性が確認された製剤と有効性・安全性が同等である製剤を製造し医療現場に供給することである。この観点から、経口固形製剤の製法変更における変更管理のポイントは、バイオアベイラビリティ、含量均一性、安定性が変わっていないことを確認することである。これら3点が変わっていないことを確認するためには、品質の一面しか表していない規格への適合を調べる規格試験だけでなく、品質（特に有効性・安全性）に影響を及ぼす製法の要因を把握し、その要因が品質に及ぼす影響を評価できる試験をするか、またはその品質が変わっていないことを確認できる試験をすることにより変更管理すべきである。「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）には、「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る。この方策としては、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、原料試験、工程内試験、安定性試験など）がある。」と記載されており、製法変更された後において、引き続いて、品質の高い医薬品の恒常的な製造を保証するには、開発段階における十分な製品特性の解析、それに基づく適切な規格の設定と品質試験の実施、GMPによる実生産工程のバリデーションと管理の3本の柱が有機的に結びついた形で医薬品の製造が行われることが重要である。

Q-3 承認書に記載されている製造方法の変更を実施する上での行政当局への手続きはどのようなのか。

(A) 医薬品の製造方法の規制上の変更管理については、承認書の記載によって管理され、品目ごとの特徴により、一部変更承認申請、軽微届もしくはGMP上の社内管理のいずれかを製造販売業者が評価を行う。「医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて」（平成20年1月9日薬食審査発第0109005号）により、製造方法のみの変更に関しては、一変申請時に添付資料は必要とされず、審査の必要に応じ提出することとなっている。

なお、本指針に従った試験成績は審査資料として適応できるものとする。

Q-4 本指針は承認後に製剤の製法を変更する場合を対象としているが、承認前に「臨床試験で有効性及び安全性が確認された製剤、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製剤」から製法が変更された場合は、どのようにすればよいか。

- (A) 変更前を標準製剤とみなし、本指針に準じて製法変更後の製剤が生物学的に同等であることを示すことが望ましい。基本的には、本指針に示すような適切な溶出試験を行い、溶出挙動が同等であることを確認すれば十分であるが、場合によってはヒト試験により生物学的同等性の確認を行う必要がある。スケールアップについては、平成 18 年 11 月 24 日付厚生労働省医薬食品審査管理課事務連絡別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」の Q-6 (A) に準じて試験をおこなってもよい。

《製法の変更》

Q-5 ICH-Q8 に示されているデザインスペースで申請されている場合のデザインスペース内での変更はどのように考えればいいのか。

- (A) 製造法にデザインスペースが申請され承認されている場合は、製法の変動要因と溶出試験での溶出挙動との関連性が解析され、バイオアベイラビリティが変化しない範囲で設定されるので、デザインスペース内での変更は変更とみなされない。

Q-6 本指針に、成分の物性の項目があるのはなぜか？

- (A) 製剤の品質に影響を与える可能性があるため、本指針で規定することとした。

Q-7 レベル 2 の「成分の物性」で、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、溶出性に影響しないケースもある。このような場合はどのように考えればよいか。

- (A) 明らかに溶出性に影響しないような変更は、変更とみなされない。

Q-8 Continuous Processing において製造規模はどのように考えればいいのか。

- (A) Continuous Processing の場合、バッチの概念がないので製造規模については変更の対象にならない。

Q-9 製造工程の変更で「申請あるいはバリデーション範囲内」の“申請”とは、製造販売承認事項という解釈でよいか。また、レベル 1 か 2 かは、「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、バリデーションの範囲とは何か。「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。またバリデーションにおいて、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）。

- (A) 申請とは、製造販売承認事項を示す。

バリデーションの範囲とは、製剤特性に影響を及ぼす製造工程において、規定の品質が得られることが確認されている製造操作の範囲のことである。例えば、粉体の混合における混合時間がその例であり、粉体が適切に混合されることが確認されている混合時間の範囲のことである。

製法変更においては、バリデートされている範囲であっても、製剤の溶出性や安定性に対して重要な製造要因、パラメータの変更はレベル1の変更として扱い、品質が変わらないことを確認する必要がある。重要でない製造要因、パラメータの変更はレベル1としなくてもよい場合もある（例えば、メンテナンスの範囲内の変更はレベル1の変更としない）。なお、あらゆる変更はGMPの変更管理の手順に従った記録や製造指図記録書への記録、あるいはその他適切な方法で記録しておく必要がある。

バリデーションでの製造スケールに関しては、小スケールの結果が実生産スケールを反映しているものであれば構わない。

Q-10 製造場所の変更で「SOPは同じ」とあるが、委託製造の場合、委託先の会社で「SOPは同じ」は実状に合わない。現状ではGMP上重要な項目について別途委託先の会社に指示を出すことで製品品質が確保できている。米国SUPACでも「同じSOP」という表現が使われているが、「SOPは同じ」といとはどういうことを指すのか。

(A) 「SOPが同じ」とは、製造作業に係るSOPの内容が同じことを意味するもので、全てが完全に同じでなければならないことを意味しない。製造経験から得られた知識や開発段階で得られた製品に関する知識を有する場合は、別表注釈a)の「妥当な理由」に該当し、レベル1の試験を適用できる。

Q-11 “品質にほとんど影響を与えない製造規模”、“品質に影響を与える可能性がある製造規模”の変更とはどの程度の変更か。

(A) 原薬の物性（溶解度等）、製剤の特性、装置の特性等を考慮して、個別に判断する。

Q-12 「結晶形、粒度等の物性が異なる原薬、添加剤への変更」がレベル2の変更と記載されているが、物性のどの程度の変化を“変更”と定義するのか。また、添加剤のグレードを変更した場合の製剤特性に与える影響は、用途、使用量等で異なるもので、一律に「物性が異なる」と述べるのはおかしいのではないか。

(A) 原薬、添加剤の物性変化が製剤特性に与える影響の程度は、各医薬品、製剤毎に異なるもので、どの程度の変化が“変更”に相当するか一律に定めることはできない。溶出の速やかな医薬品は、原薬、添加剤の粒度などが多少、異なっても溶出に与える影響は少なく、逆に難溶性医薬品は僅かな変化でも著しい影響を与えることがあり、“レベル2の変更”に相当する物性の変化は、各医薬品によって異なるものである。粒度などの変化が、どの程度の影響を与えるのかは、開発段階等で検討しておくことが望ましく、その上で、レベル2の変更に相当するかどうかは、各医薬品、製剤毎に判断されるべきである。製剤特性に影響を与える添加剤、難溶性医薬品では、変更レベルの判断基準は厳しくなるであろうが、品質に与える影響が小さいことを示す根拠があれば、レベル1の変更とすることができる。

Q-13 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。

(A) 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。各変更内容ごとにレベルを評価し、要因の相互作用が懸念されるとき

を除いて、通常は、評価したレベルの中の最も高いレベルを選択することとなる。変更レベルが1、2、3のいずれに相当するかは、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、または変更がもたらすであろうリスクによって決められるもので、それは医薬品の特性（溶出性等）によっても異なる。バイオアベイラビリティを変化させる可能性がある変更であっても、溶出試験でその変化が十分チェックできるのであれば、複数項目について変更があっても、レベル1あるいはレベル2の試験を適用できるが、問題となるのは、その変化を十分チェックできない場合であり、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、溶出プロファイルが同等であるからといって生物学的に同等とは必ずしも言い難い。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。

Q-14 新たに委託製造する場合、製法変更はどう判断すればよいのか。

- (A) 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。ここで言う同じ型式の製造装置とは、委託先で使用される装置が、委託元で使用していた装置と様式及び作動原理が同じであることを意味する。また、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、管理方法が同じとは、製造される製剤が規定の品質を満たすために必要な工程内試験の方法や判定値が同一であることを意味する。委託製造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、要因の相互作用が懸念されるときを除いて、評価したレベルの中の最も高いレベルを選択することとなる。

Q-15 製法変更は何度も繰り返し行ってもよいのか。

- (A) 変更を繰り返した場合、承認時の承認申請書に記載されている製剤と品質がかけ離れていく可能性があるため、繰り返しの製法変更はできるだけ避けるべきである。製法変更を繰り返すときは、承認時の承認申請書に記載されている製剤の品質とかけ離れていないか、過去の一連の製法変更に関する全てのデータ（製法変更の内容、同等性試験データ）を時系列的に並べて評価する必要がある。

Q-16 以下のような変更のレベルはどうなるのか。

- ① 粉碎機のスクリーンサイズの変更
 - ② 造粒液量の変更
 - ③ 攪拌造粒から流動層造粒への変更
 - ④ 湿式造粒工程における溶媒の変更
- (A) 何が重要な変更で何が重要でない変更かは、各医薬品、製剤毎に異なる。当該医薬品の開発、製造に携わっている製薬会社が最もよく製法に関わる情報を持っているので、各製薬会社が個別に判断する必要がある。一般的な回答は以下のようになりそう。
- ① 粉碎の目的が粒度分布を変えるためのものであれば、製剤の溶出性に影響を与える可能性がある

ため、スクリーンサイズの変更はレベル2に相当する。ただし、当該スクリーンサイズの変更を行っても溶出性が変わらないことを示すデータがある場合は、レベル1に相当する。また、篩い分けされた原料あるいは中間製品の粒度分布が変わらず、単に粉体の流れを容易にするためのものであれば、製剤の品質にほとんど影響を与えないと考えられるため、レベル1に相当する。

- ② 造粒液量の変更は本指針の対象外である。ただし、造粒液量の変更は一般的に製剤の溶出性に影響を及ぼす可能性があるため、変更した条件で生産を行う前に、生産スケールあるいは小スケールでの検討を実施するか、あるいは開発段階で得られているデータから、溶出性が変わらないことを確認しておく必要がある。
- ③ 攪拌造粒から流動層造粒への変更は、様式・作動原理が異なるためレベル2に相当する。
- ④ 湿式造粒工程における溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は本指針の対象外であるが、一般的に製剤の溶出性あるいは安定性に影響を及ぼす可能性がある。従って、変更した条件で生産を行う前に、生産スケールあるいは小スケールでの検討を実施するか、あるいは開発段階で得られているデータから、製剤の溶出性や安定性が変わらないことを確認しておく必要がある。

《溶出試験》

Q-17 「溶出試験の妥当な理由が確認されている場合」という記載があるが、どのように確認するのか。

- (A) 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）の中で述べられている考え方を参照のこと。

Q-18 通常製剤、腸溶製剤では「規格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。

- (A) 識別性とは、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）のフローチャート#7(2)に記載されている識別性であり、ここでは製法の変化に対する識別性を意味する。

Q-19 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のみに限定した理由は何か。

- (A) 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、著しい製法変更の場合までは保証し得ないことによる。広い範囲の製法変更であるのにもかかわらず溶出試験規格への適合を確認することのみでよしとしようとする場合は、それで生物学的同等性を保証し得ることを明確に示す必要がある。

Q-20 溶出試験の f_2 関数による同等性の判定で、急激に溶出率が上昇する場合、溶出率のばらつきが大きく、同等とならないことがある。この場合、適当な統計的手法で溶出に有意差がないことを示せれば同等として扱えるか。

- (A) f_2 関数の値が50より小さい場合に、FDAが示している Model dependent confidence region procedure 等の適当な統計的方法で有意差がないことを示せれば同等とみなすことができる (Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, FDA, 1997 参照)。

Q-21 溶出試験の規格に適合しなかった場合は、どうするか。

- (A) 溶出試験の規格に適合しないような製法の変更も可能ではあるが、そのような製法変更は、規格の一部変更の扱いとなり、本指針の対象外である。

Q-22 通常製剤・腸溶製剤において、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) 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、製法変更が大きい場合、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、溶出試験の規格への適合、識別性の優れた条件の溶出試験の適用は、レベル1の変更に限定した。

Q-23 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）では、即放性製剤において規格試験として、溶出試験ではなく崩壊試験を設定できるケースが記載されており、かならずしも溶出試験が設定されるわけではない。そのような製剤はどのような取扱いになるのか。

- (A) 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指針に準じて確認することになる。

Q-24 「治療濃度域が広い医薬品」という表現での「治療濃度域が広い」は不明瞭と考えるが、例示等は可能か。

- (A) 処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインを参照のこと。そこには、「治療濃度域が狭い薬物」のリスト、判断基準が示されているが、それらに該当しない医薬品である。

Q-25 製法変更において難溶性医薬品などの溶出試験を実施する際、規定された時間においてほとんど溶出しない場合、その条件の溶出試験を実施する意味がないのではないか。

- (A) 溶出挙動の同等性の判定基準の一つに、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±6%範囲にあるとある。標準製剤も試験製剤も6時間で明らかに6%以上溶出しないのであれば、溶出挙動を比較する意味がない。成分の物性が変わる場合、様式・作動原理が異なる装置への変更の場合を除いては、レベル1またはレベル2の変更に於いて試験液中の溶解度が低いという理由で標準製剤のほとんど溶出しない場合、試験製剤もほとんど溶出しないと言える。よって、成分の物性が変わる場合、様式・作動原理が異なる装置への変更の場合を除いて、標準製剤を選択する溶出試験において規定された時間での溶出率が6%以下であり、溶解度からみて試験液中に6%以上が溶解しない場合は、その条件において標準製剤と試験製剤の溶出挙動を比較する必要はない（溶出挙動は同等とみなせる）。

Q-26 「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、具体的にどのような場合か。

(A) 製法を変更しても臨床効果に影響を与えないという説明がなされる場合、あるいは生物学的同等性の観点から、1) 適切な被験者で *in vitro*/*in vivo* 相関性が確立されており、当該試験条件の溶出試験結果から生物学的同等性を保証できる場合、2) 消化管の膜透過性が遅い、クリアランスが小さい、あるいは *in vivo* に比べ *in vitro* の溶出性が過敏に変化するため、溶出速度の変化程にバイオアベイラビリティが変化せず、溶出試験で生物学的同等性を保証できる場合があげられる。これらのデータは開発段階で得られることが多い。

Q-27 溶出試験による同等性の確認が簡略化できる製剤はないか。

(A) レベル1または2の変更で、溶出の pH プロファイルの変化がなく、且つ溶出が速やかな製剤は、例えば、水だけで試験することができる。ただし、それを裏付けるデータが必要である。

Q-28 通常製剤・腸溶製剤において、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は、規格試験条件で溶出プロファイルの同等性をもって生物学的同等性を確認できるか。

(A) 溶出試験規格の妥当性は、製剤特性が類似した製剤に適用し得るもので、レベル3のように製剤特性が大きく異なった場合には当てはまらない。ただし、溶出が速やかである等、妥当な理由があれば、そのようにできる。

Q-29 経時的な溶出プロファイルの変化を調べる試験は実施すべきか。

(A) 審査資料としては必要とされないが、承認後の実生産ロットで試験を実施するのが望ましい。但し、製法変更が溶出の安定性に影響を与えるおそれがない場合（溶出が速やかな医薬品、溶出に影響を与えない変更等）、当該試験は実施する必要がない。

Q-30 本指針で示されている溶出試験を適用することが適切でない医薬品については、それに代わる溶出（放出）試験あるいは物理化学試験を行うことができるか。

(A) 生物学的同等性を保証できる試験である等の妥当な理由があれば、適用できる（Q-19 参照）。

以下に、徐放性製剤固有の Q&A を示す。徐放性製剤について、通常製剤、腸溶性製剤と共通する他の項目に関しては、上記の Q&A を参照のこと。

Q-31 本指針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) 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、薬物を徐々に放出するように設計した製剤である。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指針に準じて確認することになる。

Q-32 徐放性製剤のレベル1の変更に、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