

| <b>PIC/S AUDIT CHECKLIST</b> |            | <b>Method of Evaluation</b>              |      |      |    |
|------------------------------|------------|--|------|------|----|
| Indicator Number             | Indicators | DR OSEI OSEL OI COMMENTS                 |      |      |    |
|                              |            | DR                                       | OSEI | OSEL | OI |
|                              |            | <b>Method of Evaluation</b>              |      |      |    |
|                              |            | DR: Documentation Review                 |      |      |    |
|                              |            | OSEI: On-site Evaluation at Inspectorate |      |      |    |
|                              |            | OSEL: On-site Evaluation at Laboratory   |      |      |    |
|                              |            | OI: Observed Inspection                  |      |      |    |

| <b>Sub-component 1A Legislative and regulatory requirements and scope - Empowering legislation (Critical)</b> |   |   |  |  |  |
|---|---|---|--|--|--|
| 1   | The legislation identifies a key official in the organisation/ regulatory authority assigned for overall responsibility of the compliance with the requirements of the Scheme.                          | [ |  |  |  |
| 2   | The authority to designate inspectors is vested in legislation.   | [ |  |  |  |
| 3   | The identity of designated inspectors and scope of jurisdiction of legislation are available to companies being inspected.  | [ |  |  |  |
| 4   | There is legal authority for an inspector to enter at any reasonable time in any place where drugs/medicinal products are manufactured, imported, exported, packaged, released, stored or tested.       | [ |  |  |  |
| 5   | There is legal authority for taking samples and submitting them to designated laboratory (such as OMCL or other recognised organisations).  | [ |  |  |  |
| 6   | There is legal authority for making copies of documents and photographs of drug/medicinal product premises and equipment.   | [ |  |  |  |
| 7   | There is legal authority to open and examine any receptacle or package that contains articles subject to legislation.   | [ |  |  |  |
| 8   | There is the legal authority to seize or detain a drug/medicinal product or related article believed to be in violation.  | [ |  |  |  |
| 9   | The legislation allows entry to a private dwelling.   | [ |  |  |  |
| 10  | Legislation requires that the manufacturer cooperate and not obstruct an inspector.   | [ |  |  |  |
| 11  | Legislation requires a marketing authorisation holder to report to the regulatory authority any serious adverse drug/medicinal product reactions and manufacturer to report any product defect.         | [ |  |  |  |
| 12  | Legislation requires the manufacturer to notify a competent regulatory authority upon commencement of a recall and to submit pertinent product information.   | [ |  |  |  |
| 13  | All companies that manufacture (total or partial), package/label, import, export (including export only), distribute and test drugs are required to hold a manufacturing authorisation (or equivalent). | [ |  |  |  |

**PIC/S AUDIT CHECKLIST**

| Indicator Number  | Indicators  | Method of Evaluation |      |      |    | COMMENTS |
|---|---|----------------------|------|------|----|----------|
|   |   | DR                   | OSEI | OSEL | OI |          |
| 14  | The holder of the manufacturing authorisation (or equivalent) is required to notify the regulatory authority of significant changes or of conditions, which may affect the quality, safety or efficacy of a drug/medicinal product. | [                    |      |      |    |          |
| 15  | Legislation requires that the manufacturing authorisation (or equivalent) include: the address of each site, the manufacturing activities, the category of medicinal product and the pharmaceutical form.                           | [                    |      |      |    |          |
| 16  | Legislation prohibits the sale and processing of drugs/medicinal products under unsanitary conditions or leading to adulteration.   | [                    |      |      |    |          |
| 17  | GMPs are legal requirements.  | [                    |      |      |    |          |
| 18  | The legislation specifies that a manufacturer and / or a person is liable for a defective product and provides for prosecution and/or penalties upon conviction.  | [                    |      |      |    |          |
| 19  | There is legislative authority to suspend, revoke or amend a manufacturing authorisation (or equivalent).   | [                    |      |      |    |          |
| 20  | Exported drugs/medicinal products (including export only) are covered in the legislation.   | [                    |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 1B Legislative and regulatory requirements and scope - Conflict of interest (Very important)</b>   |   |                      |      |      |    |          |
| 21  | A policy/guideline exists that details the situations regarded as conflict of interest.   | [                    |      |      |    |          |
| 22  | Employees are required to declare their compliance with the conflict of interest policy.  | [                    |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 2A Regulatory directives and policies - Procedures for designating inspectors (Very important)</b> |   |                      |      |      |    |          |
| 23  |   | [                    |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 2B Regulatory directives and policies - Enforcement Policies</b>                                   |   |                      |      |      |    |          |
| Included under sub-component 7B. Enforcement powers and procedures - Non-compliance management.                     |   |                      |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 2C Regulatory directives and policies - Code of conduct/ Code of ethics (Very important)</b>       |   |                      |      |      |    |          |
| 24  | A policy/guideline exists that details situations regarded as Code Of Conduct/Code Of Ethics.   | [                    |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 2D Regulatory directives and policies - Training certification policies/guidelines</b>             |   |                      |      |      |    |          |
| Included under sub-component 4C. Inspection resources - Training programme.   |   |                      |      |      |    |          |

| <b>PIC/S AUDIT CHECKLIST</b>  |   | <b>Method of Evaluation</b> |      |      |    |          |
|---|---|-----------------------------|------|------|----|----------|
| Indicator Number  | Indicators  | DR                          | OSEI | OSEL | OI | COMMENTS |
| <b>Sub-component 2E Regulatory directives and policies - Alert/crisis management policies/procedures/guidelines</b> |   |                             |      |      |    |          |
| Included under sub-component 8A. Alert and crisis systems - Alert mechanisms.                                       |   |                             |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 2F Regulatory directives and policies - Organisational structure</b>                               |   |                             |      |      |    |          |
| Included under sub-component 11A. Quality management system   |   |                             |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 3A GMP Standards - Details/ scope of GMP (Critical)</b>  |   |                             |      |      |    |          |
| 25  | GMPs are covered within a regulatory framework.   | [                           |      |      |    |          |
| 26-39   | The GMP regulatory framework covers all PIC/S GMP requirements and annexes.   | [                           |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 3B GMP standards -- Process validation</b>   |   |                             |      |      |    |          |
| Included under sub-component 3A GMP Standards - Details/ scope of GMP.  |   |                             |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 4A Inspection resources - Staffing: Initial qualification (Very important)</b>                     |   |                             |      |      |    |          |
| 40  | The minimum qualifications for GMP inspection staff are defined.  | [                           |      |      |    |          |
| 41  | Duties of staff involved in the GMP compliance program are defined.   | [                           |      |      |    |          |
| 42  | Evidence exists that the GMP inspectors meet the minimum qualifications.  | [                           |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 4B Inspection resources - Number of inspectors (Very important)</b>                                |   |                             |      |      |    |          |
| 43  | The number of inspectors dedicated to the GMP inspection programme is sufficient to meet the prescribed inspection frequency. | [                           |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 4C Inspection resources - Training programme (Very important)</b>                                  |   |                             |      |      |    |          |
| 44  | A training program for inspectors is established and records are maintained.  | [                           |      |      |    |          |
| 45  | A mechanism to evaluate the effectiveness of training exists.   | [                           |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 4D Inspection resources - QA mechanism to assure effectiveness of training programme</b>           |   |                             |      |      |    |          |
| Included under sub-component 4C Inspection resources - Training programme.  |   |                             |      |      |    |          |

PIC/S AUDIT CHECKLIST

| Indicator Number  | Indicators  | Method of Evaluation |      |      |    | COMMENTS |
|---|---|----------------------|------|------|----|----------|
|   |   | DR                   | OSEI | OSEL | OI |          |
| <b>Sub-component 5A Inspection procedures - Inspection strategy (Very important)</b>                      |   |                      |      |      |    |          |
| 46  | Documents that describe the work expected (e.g. job description), anticipated results (e.g. objectives for the incoming year) and resources applied to fulfil the functions of GMP inspections are available. | [                    |      |      |    |          |
| 47  | A scheduling system identifies companies due for inspections within a set time frame.   |                      | [    |      |    |          |
| <b>Sub-component 5B Inspection procedures - Pre-inspection preparation (Very important)</b>               |   |                      |      |      |    |          |
| 48  | A procedure details the requirements for pre-inspection activities, and is followed.  | [                    | [    |      |    |          |
| 49  | The inspection plan is based on the company's GMP compliance history, critical activities and type(s) of dosage forms manufactured (including, if any, the site master file).                                 |                      | [    |      |    |          |
| <b>Sub-component 5C Inspection procedures - Format and content of inspection reports (Very important)</b> |   |                      |      |      |    |          |
| 50  | A procedure for the format and content of inspection reports is available.  | [                    |      |      |    |          |
| 51  | Observations are factual and are based on proper interpretation of applicable legislation.  |                      |      |      | [  |          |
| 52  | Observations are classified/ categorised according to risk.   | [                    |      |      | [  |          |
| 53  | Assessment of the company's overall compliance rating is in line with the inspection findings.  |                      |      |      | [  |          |
| 54  | Inspection reports are completed in the required reporting format.  |                      |      |      | [  |          |
| <b>Sub-component 5D Inspection procedures - Inspection methodology</b>                                    |   |                      |      |      |    |          |
| Included under sub-components 5E. Inspection procedures - SOP for conducting inspections                  |   |                      |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 5E Inspection procedures - SOP for conducting inspections (Critical)</b>                 |   |                      |      |      |    |          |
| 55  | A procedure details the requirements for conducting inspections, and is followed.   | [                    |      |      |    | [        |
| 56  | Critical stages and parameters of manufacturing processes are assessed.   |                      |      |      |    | [        |
| 57  | Validation is assessed.   |                      |      |      |    | [        |
| 58  | The inspection plan is adjusted, where warranted, based on the findings of the inspection.  |                      |      |      |    | [        |
| 59  | The depth of the inspection is in line with the inspection findings.  |                      |      |      |    | [        |

| PIC/S AUDIT CHECKLIST  |  |                      |      |      |    |          |
|--|--|----------------------|------|------|----|----------|
| Indicator Number   | Indicators   | Method of Evaluation |      |      |    |          |
|  |  | DR                   | OSEI | OSEL | OI | COMMENTS |
| <b>Sub-component 5F Inspection procedures - Post-inspection activities (Very important)</b>            |  |                      |      |      |    |          |
| 60   | A procedure details the requirements for post-inspection activities, and is followed.  | [                    | [    | [    | [  |          |
| 61   | Inspection findings and conclusions are subject to an internal review.   | [                    | [    | [    | [  |          |
| <b>Sub-component 5G Inspection procedures - Storage of inspection data (Important)</b>                 |  |                      |      |      |    |          |
| 62   | A policy/procedure is available for the storage of inspection data.  | [                    | [    | [    | [  |          |
| 63   | An inspection report database is maintained in a secure and controlled manner.   | [                    | [    | [    | [  |          |
| <b>Sub-component 6A Inspection performance standard – Performance standards (Very important)</b>       |  |                      |      |      |    |          |
| 64   | Inspection performance standards are established.  | [                    | [    | [    | [  |          |
| <b>Sub-component 7A Enforcement powers and procedures - Provision for written notice of violations</b> |  |                      |      |      |    |          |
| Included under sub-component 7B Enforcement powers and procedures - Non-compliance management          |  |                      |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 7B Enforcement powers and procedures - Non-compliance management (Critical)</b>       |  |                      |      |      |    |          |
| 65   | There is provision for written notice of violations to be sent to the company.   | [                    | [    | [    | [  |          |
| 66   | Recall procedures/mechanisms and records are available.  | [                    | [    | [    | [  |          |
| 67   | Manufacturing authorisation (or equivalent) and related GMP certificate suspension procedures/mechanisms are available and a list of suspended authorisations is maintained. | [                    | [    | [    | [  |          |
| 68   | Seizure procedures/mechanisms and records are available.   | [                    | [    | [    | [  |          |
| 69   | Prosecution procedures/mechanisms and records are available.   | [                    | [    | [    | [  |          |
| <b>Sub-component 7C Enforcement powers and procedures - Appeal mechanism (Important)</b>               |  |                      |      |      |    |          |
| 70   | Appeal procedures/mechanisms and records are available.  | [                    | [    | [    | [  |          |
| <b>Sub-component 7D Enforcement powers and procedures - Other measures</b>                             |  |                      |      |      |    |          |
| Included under sub-components 7B Enforcement powers and procedures - Non-compliance management         |  |                      |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 8A Alert and crisis systems - Alert mechanisms (Critical)</b>                         |  |                      |      |      |    |          |
| 71   | Alert procedures/mechanisms and records are available.   | [                    | [    | [    | [  |          |

**PIC/S AUDIT CHECKLIST**

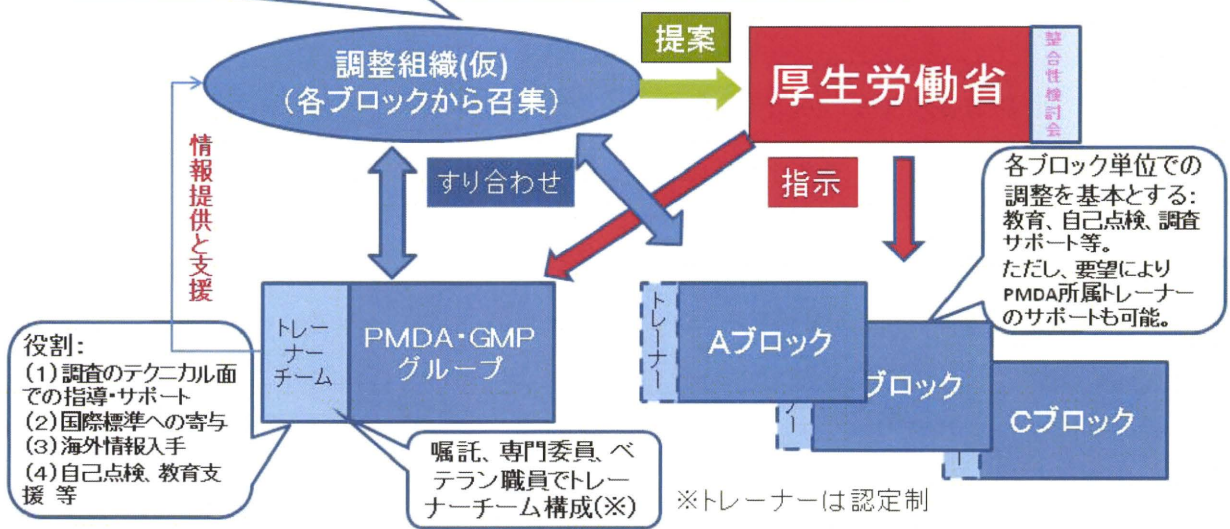
| Indicator Number  | Indicators   | Method of Evaluation |      |      |    | COMMENTS |
|---|--|----------------------|------|------|----|----------|
|   |  | DR                   | OSEI | OSEL | OI |          |
| <b>Sub-component 8B Alert and crisis systems - Crisis management mechanisms</b>                   |  |                      |      |      |    |          |
| Included under sub-component 8A Alert and Crisis systems - Alert mechanisms                       |  |                      |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 8C Alert and crisis systems - Alert performance standards (Important)</b>        |  |                      |      |      |    |          |
| 72  | An alert performance standard is available.  | [                    |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 9A Analytical capability - Access to laboratories (Critical)</b>                 |  |                      |      |      |    |          |
| 73  | The regulatory authority has access to laboratories (such as OMCL or other recognised organisations) capable of conducting necessary analyses. | [                    |      | [    |    |          |
| 74  | Contract laboratories are qualified according to a recognised standard.  | [                    |      | [    |    |          |
| <b>Sub-component 9B Analytical capability - SOPs for analytical support (Very important)</b>      |  |                      |      |      |    |          |
| 75  | Documents are available that detail the work expected, anticipated results and resources applied to fulfil the functions of the laboratories.  | [                    |      | [    |    |          |
| 76  | Procedures covering all elements of laboratory operations are available and are followed.  | [                    |      | [    |    |          |
| 77  | All product failures are documented and investigated.  | [                    |      | [    |    |          |
| <b>Sub-component 9C Analytical capability - Validation of analytical methods (Very important)</b> |  |                      |      |      |    |          |
| 78  | The test method validation guideline is equivalent to the ICH standard and records are available.  | [                    |      | [    |    |          |
| <b>Sub-component 10A Surveillance programme - Sampling and audit procedure (Very important)</b>   |  |                      |      |      |    |          |
| 79  | The surveillance programme covers dosage forms of different drug/medicinal product types, and is risk based.                                   | [                    |      | [    |    |          |
| 80  | Programme performance is reviewed annually and records of review are available.  | [                    |      | [    |    |          |
| <b>Sub-component 10B Surveillance programme - Recall monitoring</b>                               |  |                      |      |      |    |          |
| Included under sub-component 7B Enforcement powers and procedures - Non-compliance management     |  |                      |      |      |    |          |
| <b>Sub-component 10C Surveillance programme - Consumer complaint system (Very important)</b>      |  |                      |      |      |    |          |
| 81  | A consumer complaint system/procedure and records are available.   | [                    |      | [    |    |          |
| 82  | Issues of high risk are investigated immediately.  | [                    |      | [    |    |          |

PIC/S AUDIT CHECKLIST

| Indicator Number   | Indicators   | Method of Evaluation |      |      |    | COMMENTS |
|--|--|----------------------|------|------|----|----------|
|  |  | DR                   | OSEI | OSEL | OI |          |
| 83   | Compliance staff can access complaint information.   |                      | [    |      |    |          |
| <p><b>Sub-component 10D Surveillance programme - Adverse reaction reporting system/ procedures</b></p> <p>Not evaluated - not considered within the scope of a GMP compliance programme.</p>         |  |                      |      |      |    |          |
| <p><b>Sub-component 10E Surveillance programme - Drug product defect reporting system/ procedures</b></p> <p>Included under sub-component 10C Surveillance programme - Consumer complaint system</p> |  |                      |      |      |    |          |
| <p><b>Sub-component 11A Quality management system - Quality management system (Critical)</b></p>   |  |                      |      |      |    |          |
| 84   | The quality system is based on a recognised international standard.  | [                    |      |      |    |          |
| 85   | The quality manual covers all elements of the selected quality standard and of the GMP compliance programme. | [                    |      |      |    |          |
| 86   | The quality system has been implemented and is followed.   |                      | [    |      |    |          |
| 87   | A documentation control system is in place.  |                      | [    |      |    |          |
| 88   | Quality audit plans and records are available.   |                      | [    |      |    |          |
| 89   | Management reviews the performance of the quality system on an annual basis.                                 |                      | [    |      |    |          |

## 国内GMP調査組織の強化体制(案)

- 役割:
- (1) 調査権者間の品質システムの共通化(SOP改訂作業、自己点検実施等)
  - (2) GMPガイドラインの継続的アップデート
  - (3) 継続的トレーニングの立案、教育資料提供
  - (4) 国際整合性に関する情報入手と調査権者への情報提供
  - (5) 全体会議の開催
  - (6) PIC/S申請資料作成 等
- 常駐の事務局が必要





経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 四方田 千佳子

**研究要旨** 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案の検討 平成 21 年度の厚生労働科学研究 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究 において作成した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）について、国立医薬品食品衛生研究所においてパブリックコメントが実施された。収集された意見について回答案を作成した。溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイドラインの設定の検討 溶出試験に対する、GMP での溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイダンスに関しては、我が国の溶出試験機器メーカーの対応が可能な状態となったことを確認し、FDA あるいは ASTM に準じた形でガイドライン案を作成した。さらに、次年度に向けて、新規ロットに改訂された USP の溶出試験バリデーション用標準錠剤の有効性評価のための共同実験の準備を開始した。

(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の検討

研究協力者：

|       |                 |
|-------|-----------------|
| 逸見 裕之 | 厚生労働省監視指導課麻薬対策課 |
| 永井 宏忠 | 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)        |

A. 研究目的

医薬品の製法に関係する ICH ガイドライン、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、ICH Q10（医薬品品質システム）が 2010 年 2 月に、ICH Q8（製剤開発に関するガイドラインの改定）が 2010 年 6 月に厚生労働省医薬食品局から通知されている。このような医薬品の製法に関わるレギュレーションの状況において、製法変更において生物学的同等性を担保する手法を具体的に示す指針の発出が必要となっている。本研究が平成 21 年度に作成した「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 案のパブリ

ックコメントを実施し、意見を収集することで実際に運用できるよう指針（案）の充実を図る。

B. 研究方法

本研究が平成 21 年度に作成した「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指（案）」及び Q&A 案のパブリックコメントを実施し、収集された意見について回答案を作成するとともに、指針（案）が実際運用される場合の問題点について考察する。

C. 研究結果／考察

平成 22 年 9 月 7 日から 12 月 24 日までに実施されたパブリックコメントにおいて収集された意見について以下のように回答案を作成した。

**変更項目に関する意見と回答案**

成分の物性に関するもの

C1. 意見：別表の「成分の物性」の変更内容について、変更内容に記載されているような成分の物性は、ほとんどの場合、登録されていないことが多いと考えられます。従って、多くの場合、登録していない物性の変更は、承認審査されることなく、社内管理でのみの評価となります。一方、製法変更の一変を行ない、GMP 適合調査等で変更管理一覧の提出を求められた場合、それまでに実施した成分の物性変更に関する社内管理について、審査される機会が生じるものと考えられます。すなわち、一変時の審査において、数年前に行なわれた変更の妥当性につい

て審査されることとなります。レベル1 かレベル2 のどちらに該当するかは、変更の大きさに依存して判断するものと考えられます。本指針は、変更の大きさとレベル分けの関係を明確にしていなかったため、レベル分けの判断は、経験の蓄積等により日進月歩で変化する可能性があると考えられます。このような状況を考えますと、審査の段階で、適正な審査が行なわれるかどうか懸念を抱かざるを得ません。

回答案：変更レベルの判断は、変更時点における情報、科学、技術、知識等のレベルに基づいて行う。過去に実施した変更レベル判断の妥当性について、その後の情報でもって審査されることはない。

C2. 意見：別表1に、”原薬の結晶形”とありますが、結晶形の変化によってどのような性質が変わることをイメージしているのでしょうか？溶解度？安定性？そもそも結晶化度は定性的なものです。どの程度の変更を対象としているのでしょうか？原薬の結晶形が品質に影響を与えるか否かの評価項目の一つに溶出性があると考えられますが、それを変更内容の分類としていることに矛盾があると考えます。

回答案：原薬の結晶形が品質に影響を与えるか否かの判断は、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568号）3.3.1. 新原薬 c) 結晶多形 に準じて行う。本指針は、溶出試験を含めた生物学的同等性の観点から、考え方を示したものである。

C3. 意見：別表1に、”粒度等の変更”とありますが、どのような値（体積D50とか重量D50とか）をスケールとして考えているのでしょうか？それとも、粒度分布幅のような粒度プロファイルをどのように変更の対象とするのでしょうか？具体的な説明をお願いします。

回答案：原薬の規格に設定されている粒子径分布（粒度）を対象としている。規格外への変更の場合、レベル2の変更として、溶出試験が「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568号）に従って設定されている場合：規格試験条件で溶出挙動の同等性その他：後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出挙動の同等性であれば、生物学的に同等とみなす。

C4. 意見：別表1に、”グレード等の変更”と

ありますが、精製度？平均分子量？粘度？どんなイメージでしょうか？具体的な説明をお願いします。

回答案：添加剤メーカーが設定しているグレードである。

#### 製造場所に関するもの

C5. 意見：別表1の「場所」の変更内容について、製造場所変更において、製品特性、製造方法、製造機器等に対する理解、経験、知見の深さや広さが、被移管側の品質（生物学的同等性を含む）に影響することは考えられる。しかし、教育訓練のシステムが相違が品質に影響を及ぼすとは考えにくく、また、そのような経験をしたことはない。教育訓練の差が生物学的同等性を脅かした事例は、頻繁にあるのでしょうか（あるいは、生物学的同等性が立証されなかった製剤で、その原因が教育訓練の差に帰結された事例）。

回答案：「教育訓練のシステムが同じ場所」というのは自社内での製造場所の変更、「教育訓練のシステムが異なる場所」というのは他社への製造委託を想定しており、それぞれ、レベル1, 2の変更となる。ただし、Q&A Q12(A)で、他社への製造委託であっても、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移転した場合、レベル1の試験を適用できるとしている。

C6. 意見：「SOP、環境、管理」についてQ&Aの中で説明されていますが、これらはSUPACの表現と同じ意味と解せますので、「製造指図書、製造環境、工程試験（または、工程モニタリング）」のような訳の方が誤解を生じさせないように思います。

回答案：用語については企業間で相違があるため、SUPACと合わせ「SOP、環境、管理」とした。

#### 製造装置に関するもの

C7. 意見：別表1に、”様式、作動原理が同じ装置”とありますが、様式とは何ですか？機械の形状ですか？作動原理とは乾式とか湿式といった区分でしょうか？それとも、流動層造粒とか高速攪拌造粒のような区分でしょうか？

回答案：SUPAC IR/MR Manufacturing Equipment Addendum等を参考にカテゴリ分けをしてよい。様式はdesignのことで形状、作動原理はoperating principlesのことで、乾式圧

縮造粒，高速攪拌湿式造粒流動層造粒等である。  
C8. 意見：別表1 装置について、SUPAC IR/MR Manufacturing Equipment Addendumのようなカテゴリー分けが必要と考える。

回答案：SUPAC IR/MR Manufacturing Equipment Addendumを参考にしてカテゴリー分けをしてよい。

#### 製造工程に関するもの

C9. 意見：別表1に、“操作パラメータ”とありますが、スケールファクターの影響との関係について、大まかなコンセンサスがあるのでしょうか？

回答案：製造スケールの変更がないことを前提にした操作パラメータの変更である。

C10. 意見：Q&A Q12「本指針の対象外」について、Q&A Q12 (A) ②造粒液量の変更④溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は本指針の対象外との記載があるが、これらの変更は処方変更ではないことから、本指針の対象外となれば何に基づいて生物学的同等性を確認すればよいと考えられているのか。例えば、溶出性が変わらないことを確認する指標として後発医薬品ガイドラインに記載の各条件(液性、回転数)での確認が必要ということか。

Q&A Q12 (A) ②造粒液量の変更④溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は本指針の対象外との記載があるが、承認申請書製造方法欄において軽微変更事項とされているパラメータ等の変更は品質に大きな影響を与えないとみなされるため、軽微変更事項の変更についてはQ&A Q12 (A)にかかわらず本指針の対象となると考えられる。その旨をQ&Aに追記して欲しい。

回答案：造粒液量の変更、溶媒種あるいは溶媒組成比の変更は、品質に及ぼす影響を確認しておく必要がある。品質に影響のない範囲の変更で、実際の生産時に状況に応じて常時行われるような変更もあるため、これらの変更は本指針の対象外とした。

C11. 意見：Q&A Q13：バリデーションの範囲内の変更について、バリデートされている範囲は品質が確認されている範囲であると考える。

「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」については溶出性に問題がないことを確認できていなければバリデートされていることにならないのではないかと。すなわち、

バリデートされている範囲ならば本指針の”変更”の対象とみなす必要は無いのではないかと。

回答案：実生産開始時にバリデートされていても、時間が経過しておれば、何らかの変更が加わっている可能性がある。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。

C12. 意見：工程追加の扱いについて、異物除去や解砕などの前処理工程等を新たに追加する場合は記載されていないが、この場合も品質への影響に応じてレベルを判断することをQ&Aに掲載してほしい。

回答案：異物除去は、その目的から品質を低下させることはないのでレベル設定は不要である。解砕は、品質に及ぼす影響を評価して製薬会社がレベルを判断する。

#### 要求される試験に関する意見と回答案

##### 標準製剤の採用に関するもの

C13. 標準製剤について、本指針の施行以降に本指針に従って直近の変更前製剤を試験して得た標準製剤と、当該製剤について過去の品質再評価にて実施した溶出試験の標準製剤とで溶出挙動が異なってしまう場合、その場合には直近の変更製剤を試験して得た標準製剤を採用することでよいことを確認したい。

回答案：指針に従って標準製剤を選択すればよい。直近の製造バッチから選択してよいが、過去の製造バッチと著しく溶出が異なる場合には、その原因を明らかにしておく必要がある。

##### 要求される試験の内容に関するもの

C14. レベル2の変更は、SUPACでは規格溶出試験のみが要件とされています。後発医薬品ガイドラインレベルの溶出試験を要求することは過剰と考えます。

回答案：SUPACでレベル2の変更で要求される試験は、「場所：規格への適合、製造規模及び製造工程：規格条件での溶出プロファイル比較、装置：5条件での溶出プロファイル比較、成分の物性：BCSに従ったCase A、B、Cの溶出試験」となっている。

一方、本指針では、「溶出試験が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。」となっている。場所の変更で、Q&A Q17 (A)に記載しているように「装置、製造スケールが同じであれば、レベル1の試験を適用できる。また、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移転した場合も、レベル1の試験を適用できる。」としている。SUPACよりも、製法変更の状況をより考慮して要求される試験を設定している。

C15. 意見：別表1の「要求される試験（レベル1）」について、「規格の溶出試験が識別性に優れている場合」は明確ではないと考えられます。一方、局外規第三部の溶出条件は、識別性を重視して設定されたことから、「規格の溶出試験が識別性に優れている」にふさわしいと考えられます。

回答案：「識別性」についてはQ&A Q17 (A)に記載しているように、「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。製法の変化に対する「識別性」があればよく、意見にある「局外規第三部の溶出条件」等のように限定するものではない。

C16. 意見：徐放性製剤のレベル2において、回転バスケット法で試験を行う場合、顆粒の粒度が変更後に小さくなり日局で規定されたバスケットの網目をほとんどが通過してしまうようなケースでは、dose dumpingの評価ができないため変更前後の顆粒が通過しない網目のバスケットを用いて試験をする必要があると考えます。

回答案：製剤に適した網目のバスケットを用いることでよい。

#### D. 結論／まとめ

平成22年9月7日から12月24日までに実施されたパブリックコメントにおいて収集された意見について回答案を作成した。収集された意見は、「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案の構想の範囲内にあるものであった。回答案の一部をQ&A案に反映させる形でQ&A案を改訂することで実際に運用できるようになると考えられる。

## (2) 溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイドラインの設定の検討

### A. 研究目的

ASTM（米国材料試験協会）の溶出試験法に関する適合性試験の標準的方法 E2503-07（添付資料3）では、溶出試験の試験結果の再現性を保証するためのキャリブレーション法が記載されており、日局よりもより詳細な手法を記載している。本年度は ASTM の方法を精査すると共に、昨年度に検討した FDA のガイドラインも参考にして、我が国の溶出試験器における機械的較性のガイドライン案を作成し、提案する。

### B. 研究方法

ASTM（米国材料試験協会）の溶出試験法に関する適合性試験の標準的方法 E2503-07 の和訳を作成すると共に（添付資料4）、FDAの規格との比較を行い、我が国におけるガイドライン案作成のためのベースとした。FDAのガイドラインにASTMの記載を必要に応じて追記して、我が国の機械的較正の標準的方法案を試作した。さらに、溶出試験器の適合性評価の手法とされている新規 USP のプレドニゾン標準錠のキャリブレーターとしての妥当性検討のため、地方衛生研究所を中心とした共同実験の準備をすすめた。

### C. 研究結果／考察

ASTMの標準的方法は、昨年度に検討したFDAのガイドラインとほぼ同じ内容となっているが、局方で規定されている装置の適合性よりも、シャフトとベッセルのセンタリング、回転数、バスケットの揺れに対して、より厳しい許容値を示している。また、この文書の適用範囲として、自動化された溶出試験装置が記載されているが、容器底部の弁や回転軸からのサンプリング機能を備えているものという記載となっている。我が国の自動サンプリングは、試験液採取時にプローブが試験液に下がる方法を採用しており、個々の記載には合致しない。しかし、装置そのものの性能には直接影響しないと思われ、我が国の自動サンプリング装置が適用から除外され

るとは考えられない。また、文書中には、試験結果の再現性を保証するためにパドル及びバスケット溶出試験装置の機械的較正手順についてまとめたものであり、いったん装置がここに記載されている全ての機械的な規格に適合すると、その装置は較正されたとみなされ、USP プレドニゾン錠のような溶出試験用の標準錠剤を用いた較正は必要ないことが明記されている。

表1に、現在の局方における装置の部分に記載されている規格値と、ASTMに記載されているメカニカルキャリブレーションの規格値を比較した。ASTMの数値のうち、太字としたものはFDAのガイダンスには記載がないもので、許容範囲の記載はやや異なっている。しかし、大筋の測定方法などは類似しており、FDAでは、バリデーションの実施間隔を6ヶ月とし、規格が範囲内に収まらなかった場合の対処法までを追記している、例えば、回転軸の垂直度では、“回転軸が垂直でなければ、垂直になるまで装置の足の高さで調整する。”と記載が追加されている。

我が国の溶出試験機器メーカーに以上のような機械的較正への対応状況を調査したところ、いずれのメーカーでも、既に、それぞれの装置に対応したキャリブレーション用ツールを作製するなどの対応で、対応可能な状態となっていることが明らかとなった。そこで、FDA、ASTMの二つのガイドラインをベースとして、機械的較正の標準的方法案（添付資料5）を作成した。

USP プレドニゾン標準錠剤を使用して、適切にバリデートされている3製造メーカーの溶出試験器の評価を試みたところ、パドル法では適合の評価が得られるものの、回転バスケット法では、測定のたびに値の変動が大きく、変動要因が特定できなかった。共同検定はパドル法のみ限定して行うことが望ましいと考えられ、最終年度の実施に向けた準備を進行中である。

#### D. 結論／まとめ

我が国における、溶出試験器の機械的較正の標準的方法案を作成した。今後、溶出試験機器メーカーへ提示し、実際の測定状況に整合するような修正を検討後、ガイドラインとして発出をしていくことが望ましい。

#### 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）パブリックコメント版

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）パブリックコメント版

添付資料3 (ASTM 文書原文) Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus

添付資料4 (ASTM 文書和訳) バスケット法及びパドル法の溶出試験の適合性試験の標準的方法

添付資料5 溶出試験装置の機械的較正の標準的方法（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。

表1 局方の装置の記載にあるパラメーターとASTMに収載されているキャリブレーションパラメーター

| キャリブレーションパラメーター  | 日局 溶出試験での規定                      | ASTMにおける規定   |
|------------------|----------------------------------|--|
| シャフトの揺れ          | 滑らかに回転させ、結果に影響を及ぼすような揺動及び振動が生じない | ≤1.0 mm total runout   |
| シャフトの垂直性         | -                                | Shaft must be vertical. The bubble should be centered within the lines of the level. |
| バスケットの揺れ(下端)     | ± 1 mm runout                    | ≤1.0 mm total runout   |
| ベッセル・シャフトのセンタリング | 中心軸からの隔たりが2mm以内                  | ≤1.0 mm from centerline.   |
| ベッセルの垂直性         | -                                | ≤1.0° from vertical  |
| バスケット、パドルの下端の深さ  | 容器の内底と攪拌翼(バスケット)の下端との距離          | 25 ± 2 mm (±8%)  |
| 回転速度             | 規定された回転数の±4%の範囲                  | Larger of ± 2% or ± 2 rpm from target  |
| ベッセルの温度          | 37 ± 0.5°C                       | ± 0.5% from target value   |

# 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、本指針に従っ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）に従って、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

溶出試験が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 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

溶出試験が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 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，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時、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 <sup>b)</sup>   |
|---------------------------------|-------|---|---|
| レベル 1<br>(軽微な変更)                | 成分の物性 | 品質にほとんど影響を与えない原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更                   | 1) 溶出試験が「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 568 号)に従って設定されている場合：規格への適合<br>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挙動の同等性<br>3) その他：後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出挙動の同等性 <sup>c)</sup> |
|                                 | 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<br>(様式、作動原理が同じ装置、SOP は類似)             |   |
|                                 | 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<br>(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ヨ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 <sup>a)</sup><br>(中程度の変更) | 成分の物性 | 品質に影響を与える可能性のある原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更                  | 1) 溶出試験が「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 568 号)に従って設定されている場合：規格試験条件で溶出挙動の同等性<br>2) その他：後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出挙動の同等性 <sup>c)</sup>                                   |
|                                 | 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<br>(様式、作動原理が同じ装置、SOP は類似)            |   |
|                                 | 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<br>(様式、作動原理が同じ装置、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                   |   |
| レベル 3<br>(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、溶出挙動の同等性<br>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

溶出試験が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 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、B. IV に示す溶出試験を行う（パドル法、50、100 rpm の条件の試験のみ）。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。

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

溶出試験が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 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、50、100 rpm の条件の試験のみを行う）。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。

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。