

事 務 連 絡  
平成 25 年 4 月 19 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について

今般、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「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（平成 20 年度～平成 22 年度）」（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）において「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方」及び「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方の Q & A」が別添 1、2 のとおり取りまとめられましたので、業務の参考までに送付いたします。



# 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方

## 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. 即放性製剤, 腸溶性製剤

B. 徐放性製剤

## 第1章 緒言

本考え方は、経口固形即放性製剤、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、規格試験によってのみでなく、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、本考え方に記載された条件に従い、溶出試験又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、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、本考え方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（即放性製剤、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. 即放性製剤，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，又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，又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、かつ、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. 即放射性製剤, 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 (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 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 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 (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 (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	申請又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 <sup>a)</sup> (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 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 (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 (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	申請又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, 溶出挙動の同等性 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、又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、又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、50rpm、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。

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 <sup>b)</sup>
レベル1 (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 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 <sup>d)</sup> で溶出挙動の同等性
	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 (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 (SOP、環境、管理は同じ)	
	装置	様式、作動原理が同じ別の装置への変更	
	製造工程	申請又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 <sup>a)</sup> (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 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 <sup>d)</sup> で溶出挙動の同等性
	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 (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 (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	申請又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、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) 放出を制御している添加剤の物性を変更する場合には、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、同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に係る考え方のQ &amp; A

## 《緒言》

Q-1 本考え方の特徴、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ごとに異なる。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、本考え方で示した変更の水準、内容、範囲は原則的なものである。

処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインは、変更水準、要求される試験、試験結果の判定基準、当局に提出すべき資料を明確に示しており、言わば遵守しなければならない“基準”である。一方、製法変更の本考え方では、製薬会社が個別の製剤において、個々の変更が品質に及ぼす影響の程度を見極めながら、自ら生物学的同等性を担保し有効性・安全性という品質を確保するために、変更レベル及びどのような試験を実施すべきかを適切に判断することになる。この点が、“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、このことを明確にするため、名称を“生物学的同等性試験に係る考え方”とした。

Q-2 緒言に“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”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、又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、原料の試験、工程内試験、安定性試験等）がある。」と記載されており、製法変更された後においても引き続き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うか。

- (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、軽微変更届出又は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關しては、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、本考え方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 本考え方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、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、本考え方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、本考え方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局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) に準じて試験を行ってもよい。

#### 《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 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-7 本考え方に、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、本考え方で規定することとした。

Q-8 「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」がレベル 2 の変更と記載されているが、「品質に影響を与える可能性のある変更」とはどのような変更なのか。

- (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、製剤ごとに異なるもので、どの程度の変化が“レベル 2 の変更”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、原薬の粒度や添加剤のグレードが多少異なっても溶出に与える影響は少なく、明らかに溶出性に影響しないような変更は、レベル 1 の変更とみなされる。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。一般的に、添加剤のグレード変更においては、製剤特性に影響を与えないと考えられる賦形剤、着色剤、矯味剤等のグレード変更をレベル 1、製剤特性に影響を与えると考えられる崩壊剤、結合剤、滑沢剤等のグレード変更をレベル 2 とする。

原薬の結晶形、粒度や添加剤のグレード等の変化が、製剤特性にどの程度の影響を与えるのかは、開発段階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、製剤ごと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-9 “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。本考え方では、概ね、製造スケールの0.1～10倍の範囲の変更をレベル1、製造スケールの0.1未満又は10倍を超える変更をレベル2とする。

Q-10 製造場所の変更で「SOP、環境、管理は同じ」とあるが、製造委託する場合、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、環境、管理」という表現が使われているが、「同じ」とはどういうことを指すのか。

(A) 「SOP、環境、管理は同じ」とは、すべ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ごとの操作手順・条件の内容が同一で、同じ品質の製剤が得られることを意味するもので、同じ装置の場合に「SOPが同じ」とした。なお、製造規模の変更では、装置の様式、作動原理が同じであっても装置が異なることがあるため、「SOPが類似」とした。「環境が同じ」とは、製造における環境管理条件（温度、湿度等）が同じ、「管理が同じ」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。

Q-11 製造委託する場合、製法変更はどう判断すればよいのか。

(A) 製造委託では製造場所の変更を伴う。この場合、装置の様式・作動原理や製造作業に係るSOP、製造環境、製造作業の管理方法が同じであっても、教育訓練システムが異なる作業員へ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。ただし、装置、製造スケール、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。

Q-12 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、製剤ごとに異なる。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になるよう。

- 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又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、生産スケール若しくは小スケールでの検討を実施するか、又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。造粒液量の変更は本考え方の対象外である。
- 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又は溶媒組成比の変更は、一般的に製剤の溶出性又は安定性に影響を及ぼす可能性がある。したがって、変更した条件で生産を行う前に、生産スケール若しくは小スケールでの検討を実施するか、又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。湿式造粒工程における溶媒種又は溶媒組成比の変更は本考え方の対象外である。

Q-13 製造工程の変更で「申請又はバリデーシヨンの範囲内」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、「バリデーシヨンの範囲内か範囲外か」を基準としているが、バリデーシヨンの範囲とは何か。「バリデーシヨンの範囲内」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。またバリデーシヨンの範囲内において、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か）。

(A) ここでの申請とは、製造販売承認事項を示す。

バリデーシヨンの範囲とは、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、又はその他適切な方法で記録しておく必要がある。

バリデーシヨン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使用して構わない。

Q-14 レベル1又はレベル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、又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又はレベル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、溶出挙動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又はレベル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-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。

以上の製法変更に関するQ&Aに基づき、別表に、各変更水準の変更項目に該当する変更例を示した。これらは、例示であって個々の変更では、必ずしもこれらの例示にとらわれない。

#### 《溶出試験》

Q-16 「溶出試験の妥当性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-17 即放性製剤、腸溶性製剤では「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) ここでの識別性とは、「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-18 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確認のみでよいとする場合は、それで生物学的同等性を保証し得る妥当な理由を示す必要がある。

Q-19 溶出試験の f2 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ば同等として扱えるか。

- (A) f2 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-20 溶出試験の規格に適合しなかった場合は、どうすればよいか。

- (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、本考え方の対象外である。

Q-21 即放性製剤・腸溶性製剤において、レベル 1 で認められている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、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-22 「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考え方に準じて確認することになる。

Q-23 「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-24 製法変更において難溶性医薬品等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 $\pm$ 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又はレベル2の変更にお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-25 「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、又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、又は *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-26 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又は2の変更で、溶出の pH-プロファイルの変化がなく、か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-27 即放性製剤・腸溶性製剤において、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挙動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-28 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。ただし、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-29 本考え方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）試験又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-16 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、即放性製剤、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-30 本考え方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、又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考え方に準じて確認することになる。

Q-31 徐放性製剤のレベル1の変更に、即放性製剤、腸溶性製剤の場合にある「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) 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即放性製剤や腸溶性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挙動が同等であることを示しておく必要がある。

Q-32 徐放性製剤において溶出に影響を与える添加剤又は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) 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。



別表. 製法変更水準と変更例

変更水準	項目	変更内容	変更例(案)
レベル1 (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	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬物の溶解度が高く, 結晶形, 粒度の変化が溶出に影響しない.</li> <li>賦形剤, 着色剤, 矯味剤等のグレード変更</li> </ul>
	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 (様式, 作動原理が同じ装置, SOPは類似)	製造スケールの0.1~10倍の範囲の変更
	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(SOP, 環境, 管理は同じ)	自社内での製造場所の変更
	装置	様式, 作動原理は同じ別の装置への変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>乾燥機の変更</li> <li>混合機(混合容器形状)の変更</li> <li>トップスプレーからサイドスプレーへの変更</li> <li>粉碎機のスクリーンサイズの変更</li> </ul>
	製造工程	申請又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	<ul style="list-style-type: none"> <li>バリデーションの範囲内の変更</li> <li>乾燥終点の変更(例: 排気温度→製品温度)</li> </ul>
レベル2 (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	<ul style="list-style-type: none"> <li>結晶形により薬物の溶解度が異なる. 原薬の粒度が溶出に影響する.</li> <li>崩壊剤, 結合剤, 滑沢剤等のグレード変更</li> </ul>
	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 (様式, 作動原理が同じ装置, SOPは類似)	製造スケールの0.1未満又は10倍を超える変更
	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(様式, 作動原理が同じ装置, SOP, 環境, 管理は同じ)	他社への製造委託
	装置	様式, 作動原理が異なる装置への変更	<ul style="list-style-type: none"> <li>攪拌造粒から流動層造粒への変更</li> <li>棚乾燥から流動層乾燥への変更</li> <li>二段階造粒(攪拌造粒→整粒)から一段階造粒(流動層造粒)への変更</li> <li>粉碎機のスクリーンサイズの変更(粒度分布を変える場合)</li> </ul>
	製造工程	申請又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	<ul style="list-style-type: none"> <li>バリデーションの範囲外の変更</li> <li>造粒終点の変更</li> </ul>
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	湿式造粒から乾式直打への変更