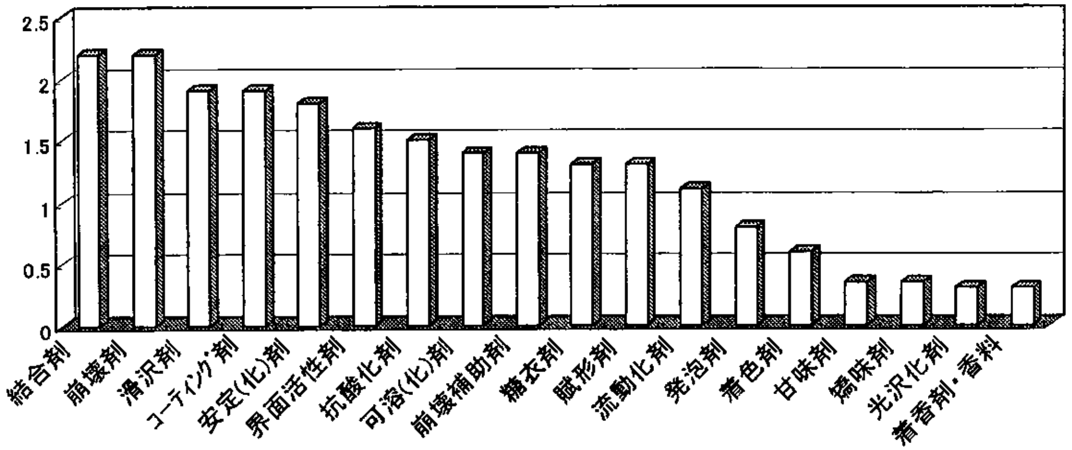
# 1. 処方成分の質的な変更　　(1-1)添加剤

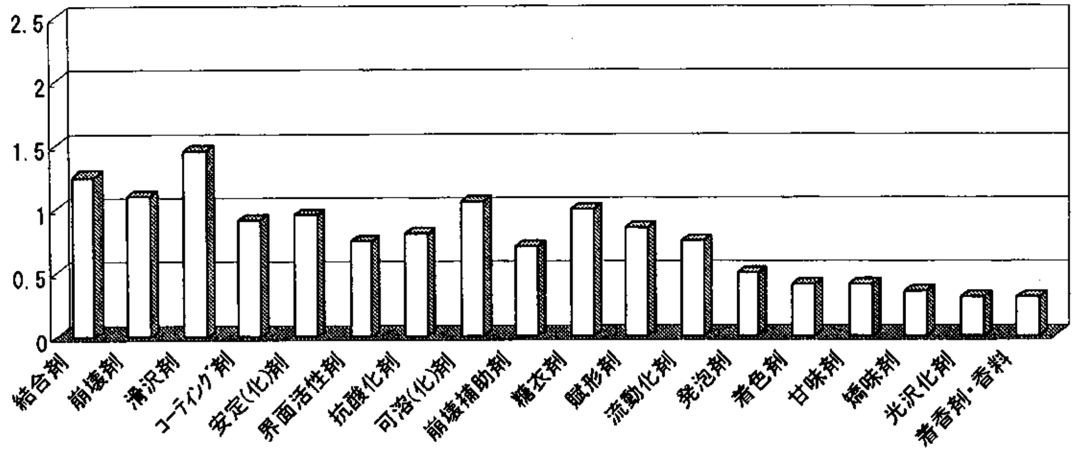
Q.1　添加剤のグレードやメーカーを変更する場合、どのような種類の添加剤が製剤の品質や性能特性に影響するとお考えですか。

影響度スコア：大きく影響する=3、影響する＝2、影響する可能性がある＝1、影響しない=0
として各社のスコアを平均化した数値。

(1)グレード変更




(2)メーカー変更






・上記添加剤以外に硬カプセル、軟カプセル(剤皮成分、充填溶媒)の回答があった。

# 1. 処方成分の質的な変更　　(1-1)添加剤

Q.2　添加剤のグレードやメーカーを変更した場合、現状ではどのようなチェックを行われていますか。

各添加剤について実施している企業数

| | グレード変更 | | | | メーカー変更 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 添加剤種類 | 崩壊試験 | 溶出試験 | 加速安定性 | 長期安定性 | 崩壊試験 | 溶出試験 | 加速安定性 | 長期安定性 |
| 滑沢剤 | 6 | 10 | 10 | 8 | 5 | 9 | 9 | 6 |
| 結合剤 | 5 | 10 | 10 | 8 | 5 | 9 | 9 | 6 |
| ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤 | 6 | 9 | 9 | 8 | 5 | 8 | 8 | 6 |
| 賦形剤 | 6 | 8 | 8 | 8 | 5 | 8 | 8 | 5 |
| 崩壊剤 | 6 | 9 | 8 | 7 | 6 | 9 | 9 | 5 |
| 糖衣剤 | 5 | 8 | 8 | 8 | 4 | 8 | 8 | 5 |
| 崩壊補助剤 | 4 | 7 | 7 | 7 | 6 | 8 | 6 | 4 |
| 界面活性剤 | 5 | 6 | 6 | 7 | 5 | 6 | 6 | 5 |
| 流動化剤 | 4 | 6 | 7 | 7 | 4 | 6 | 7 | 4 |
| 安定(化)剤 | 4 | 5 | 7 | 7 | 4 | 5 | 7 | 5 |
| 可溶(化)剤 | 5 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 4 |
| 抗酸化剤 | 3 | 4 | 7 | 6 | 3 | 4 | 7 | 4 |
| 発泡剤 | 3 | 5 | 5 | 5 | 3 | 5 | 5 | 4 |
| 着色剤 | 3 | 3 | 5 | 5 | 3 | 3 | 5 | 3 |
| 甘味剤 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 矯味剤 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 光沢化剤 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 2 | 3 | 2 |
| 着香剤・香料 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 |

・上記以外の試験として硬度、打錠性を評価しているという回答があった。

# 1. 処方成分の質的な変更　　(1-1)添加剤

Q.3　Q.2のチェックを行った際に問題に遭遇したことはありますか。可能でしたら事例をご紹介下さい。

(1)滑沢剤:
- ・グレード、メーカー変更を行った際に、物性が異なることがあった。規格試験に溶出試験が入っている場合には溶出試験も実施する。
- ・グレード変更で溶出性が変化したことがある。
- ・ステアリン酸マグネシウムのメーカー変更により打錠障害が発生した。ステアリン酸マグネシウムの粒子径が大きくなったこと、あるいは融点が低下していることが起因しているものと推測される。
- ・ステアリン酸マグネシウムのメーカー及び原料(動物性から植物性)変更により錠剤の硬度が低下した。

(2)賦形剤:
- ・乳糖のメーカー変更検討において、品質規格上は差がなかったが、製剤によっては安定性試験で外観変化(着色)するものがあった。
- ・乳糖の粒子径違いで含量均一性に差が生じた。ある顆粒と75μm通過乳糖の15分混合後のCV%は3.3%であったが、150μm通過乳糖との15分混合後のCV%は12.5%であった。
- ・直打用乳糖のメーカー間で錠剤の含量均一性に大きく差が確認された。1社の乳糖には非晶質乳糖が含まれており、その部分の固化が原因で含量均一性が低下したものと推測された。

(3)界面活性剤:
- ・グレード変更で溶出性が変化したことがある。
- ・ステアリン酸ポリオキシル40の原料を動物性から植物性に変更したところ、錠剤の硬度が低下した。

(4)結合剤:
- ・メーカー変更で溶出性の変化が見られたことがある。
- ・HPCのグレード変更(分子量)により、崩壊時間、溶出速度に差が認められた。
- ・HPMC2910の6cpsと4cpsとで、それぞれ処方中に3%添加した場合、6cpsは錠剤硬度が増加し、崩壊速度・溶出速度が遅くなった。
- ・Post-approvalに限定すればないが、開発段階では、スケールアップ時に生じた課題をグレード変更(同一日局品)にて解決した例(HPC, HPMC)はある。

(5)崩壊剤:
- ・ポリプラスドンのメーカー間(コリドンCLとポリプラスドン)で、錠剤処方中に同じ配合量添加しても硬度や崩壊特性が異なった。
- ・クロスカルメロースナトリウムの製造場所が変更された時、錠剤処方中に同じ配合量添加しても溶出特性が異なった。

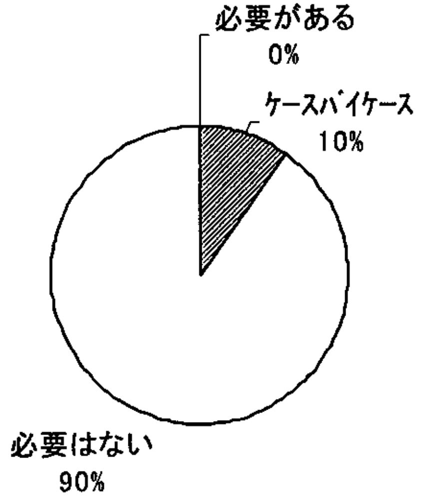
(6)コーティング剤:
- ・HPMCのグレード変更(分子量)により、安定性に差が認められた
- ・HPMC2910のグレード違いに関し、粘度が小さくなると錠剤の加湿虐待安定性試験中にフィルムコートの亀裂が生じた。

(7)着色剤:
- ・酸化チタンのグレード変更(ルチル、アナターゼ)により、品質安定性に大きな差が認められた。
- ・三極に対応できる色素が少ない。実質ベンガラのみだが、最初に海外に使うときには国内メーカーでは対応できなかった。

(8)その他:
- ・カプセル剤(着色剤含有)のメーカー変更により、品質安定性に大きな差が認められた。
- ・PEG6000のグレード変更により、品質安定性に大きな差が認められた。

# 1. 処方成分の質的な変更　(1-1)添加剤

Q.4 SUPAC-IRでは添加剤のグレード変更はレベル2としていますが、メーカー変更については特に規定していません。メーカー変更についても規定する必要があるとお考えですが

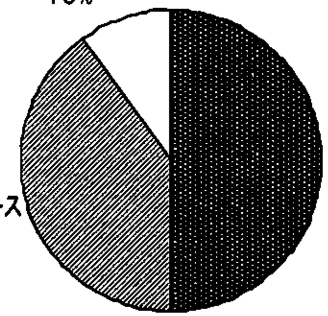



ケースバイケースと考える理由：
・メーカー変更によって影響度の大きいものと小さいものがあるため。影響度の全くないものまで規定する必要はない。規定する場合は、添加剤グレードより緩いレベルが妥当である。

必要ないと考える理由：
・企業の自主判断で行うべきであり、ガイドラインによる規定は不要と考える。
・規格に合致した原料を使用しており、品質的には同等のものになる原料銘柄を選定するはずであるから。
・SUPAC-IRと整合させるべき。
・主薬のメーカー変更ほど影響度が大きくない場合が多いので、企業の自主的な裁量に任せるべき。
・承認事項に添加剤のメーカーに関する記述はない。社内担保する必要はあるが、規則で枠をかけなければならないという根拠はうすい。各会社の判断に任せてよいと考える。
・メーカー変更で問題がある場合は、各会社の責任で製剤品質、特性に影響しない方法を見つけるべきと考える。
・高分子添加剤のように分子量、重合度等に分布があるとき以外は、一般に組成が同じで、同程度のグレードであれば品質に著しい影響を及ぼすものではなく、メーカー変更は特に問題にならないことが多いため。
・メーカーの変更は、規格適合性の確認など自社担保で対応すべきである。
・メーカーの責任の下対応すべき。
・USでも規定していない内容まで規定する必要がない。メーカーの自主規制で良いと考える。

# 1. 処方成分の質的な変更　　(1-1)添加剤

Q.5　Q.1で影響があると評価された添加剤のグレードを変更する場合、配合量によってはより低い変更レベルにしても良いとお考えですか（例えば、アビセルのグレードをPH102からPH200へ変更する場合、1%程度までの配合量であればレベル1にしても構わないか）。




良いと考える理由：

- レベル1の要求事項を満足することで可とする。要求事項（溶出、安定性等）については別途定めることとする。
- 少量配合では影響は少ないと考えられるから。
- 製剤への影響度は、添加物の量の多少に依存するため。
- グレードを変更しても影響の少ない添加剤が存在する。但し、配合量の変更については他ガイドラインですでに論議済み。（SUPACでも同様であるが、グレードの定義（あるいはグレード間の相違）が添加剤の種類によって異なる。一括で論議するには幅が広すぎる感がある）
- 変更する配合量が少ないのであれば、品質に影響するとは考えられないので、レベル1としてもかまわないと考える。

ケースバイケースと考える理由：

・添加剤メーカーがつけているグレードは、共通の科学根拠をもとにグレード分けできていないと考えられるため影響度が予測できない。添加剤グレードの変更も、処方変更と同様に変更量に依存するため一概には判断できない。

・賦形剤などではより低いレベルでも良いが、滑沢剤、結合剤など低い配合量で使用するものでは少量だからといって良いとは限らない。また、崩壊剤では比較的影響が大きい場合がある.

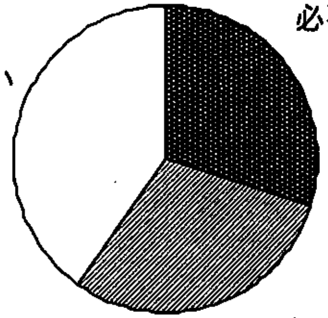
- 添加剤の種類やグレード変更の内容により影響度が異なる。また、個々の製剤より、影響度が異なる。
- 多くの場合は配合比率が低いと影響度は小さいと考えられるため、より低い変更レベルで可（1％が良いかどうかは議論の必要あり）。しかし結合剤のグレード変更（低分子量品→高分子量品）や、界面活性剤のグレード変更（低HLB品→高HLB品）等は、1％以下の添加量であっても製剤品質に大きく影響する場合がある。

良くないと考える理由：

- 全ての添加剤を規定するのは難しいと考えるため.

# 1. 処方成分の質的な変更　(1-2)主薬

Q.6 SUPAC-IRでは主薬の物理化学的性質が変わった場合については特に規定していませんが、規定する必要があるとお考えですか。




必要がないと考える理由：

・主薬物性上の重要項目、変更の程度、品質への影響度等には様々な場合が考えられ、ガイドラインによる統一的な規定は困難であると考える。各社の企業責任の範疇で管理すべき。
・日本版SUPACの中で規定するものではなく，原薬のガイドラインで規定するかどうかを考える項目であるため.
・メーカーの責任下で対応すべき。
・USでも規定していない内容まで規定する必要がない。メーカーの自主規制で良いと考える。

必要があると回答された方からのコメント：

・主薬の特性は主薬の規格等で規定すべき，あるいは，製剤の溶出特性で規定すればよいといった意見があります.

# 1. 処方成分の質的な変更　　(1-2)主薬

Q.7　Q.6で「規定する必要がある」あるいは「ケースバイケース」と答えられた方にお尋ねします。
Q.6で「規定する必要がない」と答えられた方はQ.8へ進んで下さい。
主薬のどのような物理化学的性質が溶出性や安定性に影響するとお考えですか。以下の表に挙げた主薬物性について、 ◎:大きく影響する、○:影響する、△:影響する可能性がある、×:影響しない　とご記入下さい。

(1)溶出性に対する影響

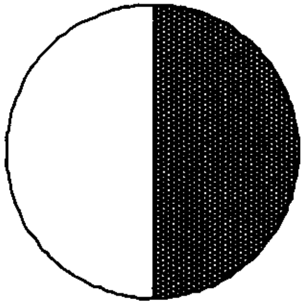
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 粒度 | △ | ○ | ○ | ○ | ○ | ×～◎(溶解度・含量に依存) |
| 粒子形状 | △ | △ | △ | △ | ○ | △ |
| 比表面積 | △ | ○ | ○ | ◎ | ○ | ×～◎(溶解度・含量に依存) |
| 結晶形 | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | △～◎ |
| 結晶化度 | ○ | ◎ | ○ | △ | △ | △～◎ |
| 溶媒和 | ◎ | ◎ | ○ | ◎ | △ | △～○ |
| 充填特性 | △ | △ | △ | × | × | ×～△ |
| 流動性 | △ | × | × | × | × | ×～△ |
| 付着性 | △ | × | △ | × | × | × |

(2)安定性に対する影響

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 粒度 | △ | △ | △ | × | △ | ○ |
| 粒子形状 | △ | × | △ | × | △ | △ |
| 比表面積 | △ | △ | △ | × | △ | ○ |
| 結晶形 | ◎ | ◎ | ◎ | ○ | ◎ | △～◎ |
| 結晶化度 | ○ | ◎ | ○ | △ | ○ | △～◎ |
| 溶媒和 | ◎ | ◎ | ○ | ○ | ○ | △～○ |
| 充填特性 | △ | × | × | × | × | ×～△ |
| 流動性 | △ | × | × | × | × | ×～△ |
| 付着性 | △ | × | × | × | × | × |

# 1. 処方成分の質的な変更　　(1-3)変更レベル

Q.8 SUPAC-IRでは、添加剤に関する処方変更のレベルを次のように定義しています。
レベル1：製剤の品質や性能特性に明らかな影響を与える可能性のない変更。
レベル2：製剤の品質や性能特性に重大な影響を与える可能性がある変更。
レベル3：製剤の品質や性能特性に重大な影響を与えると考えられる変更。
日本のガイドラインにおいてこのままの定義が適切とお考えですか。




適切であると回答された方からのコメント

・処方変更のガイドラインで国内でも定着している。

修正を要すると答えられた場合は、どのように修正すべきとお考えですか。

(1) レベル1：製剤の品質や性能特性に影響を与える可能性のない変更。

(2) レベル 0：影響を与えない
レベル 1：影響を与える可能性が少ない
レベル 2：重大な影響を与える可能性がある。
レベル 3：重大な影響を与えると見なされる。
あるいはレベル1の定義を「影響を与えない　もしくは　与える可能性が少ない」とする。

(3) レベル3の「と考えられる」はあいまいなので、「可能性が高い」に変える.

(4) [明らか]と「重大」、「可能性がある」と「考えられる」、の表現ではレベルの違いがよくわからない。

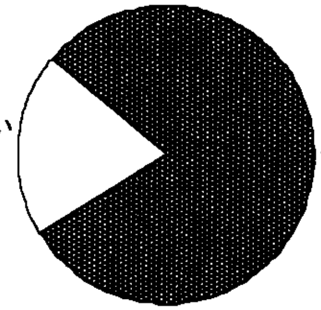
# 1. 処方成分の質的な変更　　(1-3)変更レベル

Q.9　Q.6で主薬の物理化学的性質の変更についても「規定する必要がある」あるいは「ケースバイケース」と答えられた方にお尋ねします。Q.6で「必要がない」と答えられた方はQ.10へ進んで下さい。
主薬に関しても変更レベルはQ.8の添加剤の定義と同一で良いとお考えですか。

修正を要する
0%

添加剤と同一の定義で良い
100%

Q.10　SUPAC-IRでは主薬の治療濃度域や溶解性、透過性により主薬をクラス分けして溶出試験条件を決めていますが、何らかの特性により主薬をクラス分けする必要があるとお考えですか。



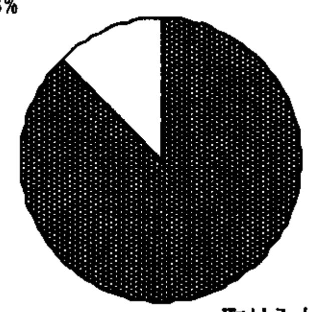

必要があると回答された1社からの意見
・SUPAC-IRのように主薬でクラス分けするのではなく、これまでの日本のガイドラインに基づいた製剤としての分類も考える必要がある。

必要はないと回答された2社からの意見
・日本のガイドラインの区分に準じて、原薬ではなく製剤としての特性区分で良いと考える。
・「クラス分けが必要」という意見もあるが、この場合でも透過性については統一されたパラメータがないので、透過性は取り入れる必要なしとの意見がある。

# 1. 処方成分の質的な変更　(1-3)変更レベル

Q.11 「分ける必要がある」と回答された方にお尋ねします。「分ける必要がない」と回答された方はQ.12へ進んで下さい。
SUPAC-IRに記載されている以下の主薬特性について日本のガイドラインに取り入れる必要があるとお考えですか。

(1)治療域濃度




取り入れる必要があると考える理由：

- ・品質への影響度が大きい。
- ・日本の他のガイドラインとの整合性から
- ・変更時の患者へのリスクは、治療濃度域によって異なるから。
- ・主薬特性により，溶出性の及ぼす影響が異なると考えられるため.
- ・管理する程度を区分分けする必要がある。ただし、新規薬物に関し，企業側で設定するのは困難なのでSUPACと同様，具体名を挙げることで対処して戴きたい。
- ・処方変更や含量違いの製剤の生物学的同等性試験ガイドラインの考え方に整合させる。
- ・治療濃度域の狭い薬物では溶出性の違いが安全性に影響する可能性があるため

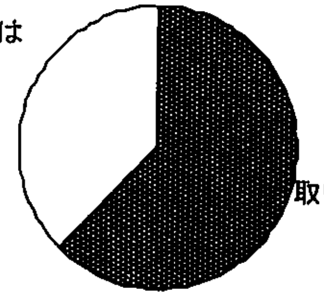
取り入れる必要がないと考える理由：

- ・定義がむずかしい。物理化学的特性で評価すべきである。

# 1. 処方成分の質的な変更　　(1-3)変更レベル

Q.11 続き

(2)溶解性




取り入れる必要があると考える理由：

・クラスによりBAに影響を与える度合いが異なる。基準はSUPAC-IRと同一とする。

・主薬特性により，溶出性の及ぼす影響が異なると考えられるため.

・主薬の溶解性によって、単一の試験液で充分な場合と、複数試験液で評価が必要な場合がある。

・品質への影響度が大きいため。

・比較的評価しやすいし、分類でも問題が少ない。

取り入れる必要がないと考える理由：

・処方変更や含量違いの製剤の生物学的同等性試験ガイドラインの考え方に整合させる。

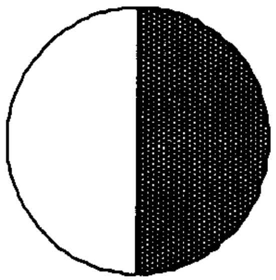
・これまでのガイドラインと同じ考え方にするため

・日本の他のガイドラインとの整合性から

# 1. 処方成分の質的な変更　　(1-3)変更レベル

Q.11 続き

(3)透過性




取り入れる必要があると考える理由:

- ・クラスによりBAに影響を与える度合いが異なる。基準はSUPAC-IRと同一とする。ただし、日本の実情にあった代替策の提示が必要と考える。また、「データなし＝Low permeability」と一律に考えることは避けていただきたいと考える。
- ・主薬特性により，溶出性の及ぼす影響が異なると考えられるため.
- ・膜透過性の程度によっては、in vitroデータのみでは影響度を評価できないから。
- ・品質への影響度が大きいため。

取り入れる必要がないと考える理由:

- ・これまでの日本のガイドラインにはこの考え方がないため。
- ・処方変更や含量違いの製剤の生物学的同等性試験ガイドラインの考え方に整合させる。
- ・日本の他のガイドラインとの整合性から
- ・定義や評価がむずかしい。

Q.12　その他、処方成分の質的な変更についてご意見がありましたらご記入下さい。

- ・主薬のメーカー変更における主薬特性の影響度に関して、溶出性や安定性など品質面のみでなく、製剤加工への影響度を考慮する必要がある。

## 2. バッチサイズの変更　（スケールアップ/スケールダウン）

Q.13　バッチサイズを変更する場合、どのような製造工程･単位操作が影響を受けやすいとお考えですか。
◎：大きく影響される、○：影響される、△：影響される可能性がある、×：影響されない　とご記入下さい。

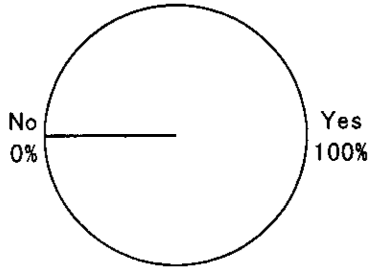
Q.14　また、影響度が◎、○、△と評価された製造工程･単位操作について、どのような製造パラメータがスケールアップの影響を特に受けやすいかご記入下さい。

| 工程・単位操作 | | | | スケールアップの影響度 | | | | | | | スケールアップの影響を受けやすい製造パラメータ | 回答数 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 粉砕/分級 | △ | ◎ | × | × | △ | × | △ | | △ | ○ | 粉体の供給速度 | 4 |
| | | | | | | | | | | | スクリーンサイズ | 2 |
| | | | | | | | | | | | 回転数 | 2 |
| | | | | | | | | | | | 圧力 | 1 |
| 混合 | △ | ◎ | △ | ○ | ○ | ◎ | ○ | ○ | ◎ | △ | 混合時間 | 8 |
| | | | | | | | | | | | 攪拌速度、回転数 | 7 |
| | | | | | | | | | | | 仕込み量(充填率) | 3 |
| 造粒 | ◎ | ◎ | ○ | ○ | ◎ | ○ | ○ | △ | ◎ | × | 攪拌速度 | 8 |
| | | | | | | | | | | | 造粒時間 | 7 |
| | | | | | | | | | | | バインダー液投入速度 | 6 |
| | | | | | | | | | | | バインダー液添加方法、濃度、ミスト径 | 4 |
| | | | | | | | | | | | スプレー空気圧・噴霧速度(流動層) | 3 |
| | | | | | | | | | | | 給気風量 | 5 |
| | | | | | | | | | | | 給気温度 | 3 |
| | | | | | | | | | | | 給気湿度 | 3 |
| | | | | | | | | | | | 仕込み量 | 2 |
| | | | | | | | | | | | 消費電力 | 1 |
| 乾燥 | △ | ○ | △ | △ | ○ | ◎ | △ | | ○ | × | 乾燥温度、湿度 | 5 |
| | | | | | | | | | | | 風量(風速) | 5 |
| | | | | | | | | | | | 乾燥時間 | 4 |
| | | | | | | | | | | | 充填量(棚乾燥の場合は試料厚さ) | 3 |
| 整粒 | × | △ | × | × | △ | × | △ | | × | × | 粉体の供給速度 | 3 |
| | | | | | | | | | | | スクリーンサイズ | 2 |
| | | | | | | | | | | | 回転数 | 2 |
| 打錠 | ○ | △ | × | ○ | △ | △ | △ | | △ | △ | ターンテーブル回転数 | 6 |
| | | | | | | | | | | | 打錠圧(予圧、本圧) | 3 |
| | | | | | | | | | | | フィーダー機構と攪拌条件 | 1 |
| | | | | | | | | | | | 打錠時間 | 1 |
| | | | | | | | | | | | 打錠最後の偏析による含量変化 | 1 |
| コーティング | △ | ○ | △ | ○ | ○ | ◎ | △ | | ○ | △ | スプレー速度、スプレー液濃度 | 6 |
| | | | | | | | | | | | スプレーガン距離、スプレー圧、ミスト径、ミスト分布 | 4 |
| | | | | | | | | | | | パン回転数 | 4 |
| | | | | | | | | | | | 給気温度、湿度 | 4 |
| | | | | | | | | | | | 給気風速(風量) | 2 |
| | | | | | | | | | | | 最終乾燥温度 | 1 |
| | | | | | | | | | | | コーティング時間、時間延長に伴う類縁物質増加 | 2 |
| | | | | | | | | | | | パン内差圧 | 1 |
| | | | | | | | | | | | バッフル形状 | 1 |
| | | | | | | | | | | | 仕込み量 | 1 |
| カプセル充填 | △ | △ | × | △ | ○ | × | △ | | △ | × | 充填速度 | 5 |
| | | | | | | | | | | | 充填機構 | 2 |
| | | | | | | | | | | | 充填時間(偏析による含量変化) | 1 |
| | | | | | | | | | | | 充填層の厚さ | 1 |

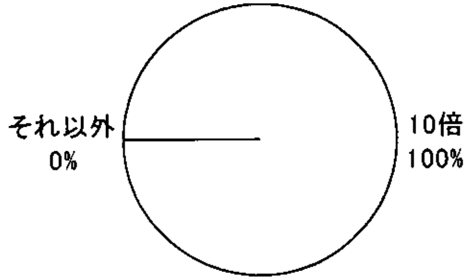
# 2. バッチサイズの変更　（スケールアップ/スケールダウン）

Q.15　SUPAC-IRでは、バッチサイズ変更のレベルを以下のように定義しています。
レベル1：パイロット/バイオバッチのバッチサイズの10倍までの変更。
レベル2：パイロット/バイオバッチのバッチサイズの10倍を超える変更。

変更の倍率を基準にレベルを定義すべきだとお考えですか。




Yesと回答された方は何倍を基準にするのが良いとお考えですか。

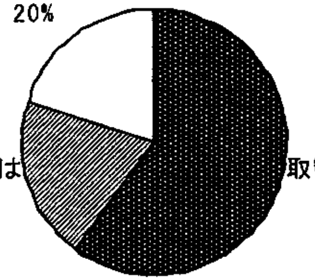



10倍が良いと考える理由：
- 安定性試験ガイドラインやSUPACとの整合性。
- 特別な根拠がなければ、国際調和を図る。
- 適正倍率はケースバイケースあるが、倍率を個々のケースで決定するのは大変な仕事となる。特に大きな矛盾のないSUPACの手順を採用するのが整合性の点から適当と考える。
- 機械，装置の相似性に影響を及ぼす倍率と考えられ、これまで一般的な値、基準として考えてきた.
- 科学的根拠を示すのは難しいので、米国と調和させたほうが良い。
- ICHガイドラインとの関連で、1/10は重要なパラメータとなっているため。
- 技術的な根拠は乏しいものの定着している。

## 2. バッチサイズの変更　(スケールアップ/スケールダウン)

Q.16 SUPAC-IRではバッチサイズを変更する場合に、以下の点は変更前後で同じであることを規定しています(他の変更と重なっていないという前提でお考え下さい)。日本のガイドラインにこれらを取り入れる必要があるとお考えですか。

(1)製造装置の設計と操作原理




取り入れる必要があると考える理由:

- 製剤特性に影響。ただし機器の分類は要検討。
- 装置の設計と原理が同じでないとバッチサイズの変更を論じることは難しい。品質への影響度が大きい。
- 装置の相似性の確保はもちろん，操作原理は基本的に同じであるべき。
- 製剤の品質，特性に大きく影響する因子であり，サイズ以外の変更は除外すべきと考えるため.
- 原理が異なる場合は条件設定のバリデーションが必要となる(特に重要工程)。
- 原理が異なれば制御因子も異なるため(流動層造粒と撹拌造粒等)

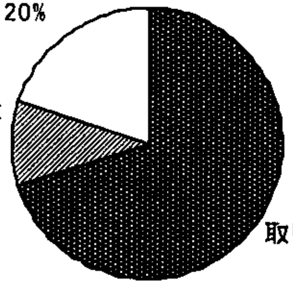
取り入れる必要はないと考える理由:

- バッチサイズの変更では装置の変更が伴うのが一般的であり、実際的でない。
- 操作原理が異なると品質がどう変わるか予測ができない。したがって操作原理などは同一でないといけない。取り入れる必要はない。操作原理が同一か否かを判断するために例を上げるのであれば例示は必要である。

## 2. バッチサイズの変更　(スケールアップ/スケールダウン)

Q.16　続き

(2)処方と製法




取り入れる必要があると考える理由:

- 製剤特性に影響。
- 処方と製法が同じでないとバッチサイズの変更を論じることは難しい。
  品質への影響度が大きい。
- 同一処方、製法であることが重要であり、これらが異なると別の要素が入るため。
- 製剤の品質、特性に大きく影響する因子であり、サイズ以外の変更は除外すべきと考えるため。
- 処方製法が変更になれば当然製品品質は異なる可能性がある。
  処方に関しては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(H12.2.14医薬審67)で対応可と考えるが、製法に関しては論議が必要。
  SUPACと同レベルでよいが、Q&A等で明確化する必要がある
  (SUPACそのものは不明瞭)。
- 処方と製法の変更は製剤の品質と性能に大きな影響を与える要因であり、バッチサイズの変更と同時に行うべきでない。
- 原則として必要 。

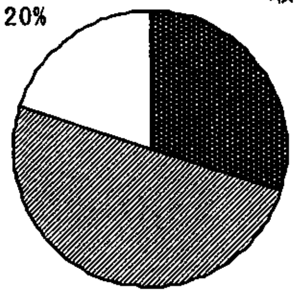
取り入れる必要がないと考える理由:

- バッチサイズを変更する場合、処方、製法が変わると予測が困難になる。

# 2. バッチサイズの変更　（スケールアップ/スケールダウン）

Q.16　続き

(3)SOPと管理




取り入れる必要があると考える理由：
- ・品質への影響度が大きい。
- ・製剤の品質，特性に大きく影響する因子であり，サイズ以外の変更は除外すべきと考えるため.
- ・取り入れる必要があるが、操作および管理の基本的な項目に絞る。SUPACと同レベルでよいが、Q&A等で明確化する必要がある（SUPACそのものは不明瞭）。

取り入れる必要がないと考える理由：
- ・メーカーの自主規制で良いと考える。
- ・スケールによっては管理の方法が変わることがあり、必ずしも同じにできない.
- ・バッチサイズの変更によりSOPの変更が必要になるであろうし、GMP管理は当然のことである。
- ・SOP等まで規定すると、SOPの変更管理までを申請書類に提出する必要がでてくる。かなり煩雑になるため。
- ・SOPと管理は装置毎であるべきであり、スケールが異なればSOPも管理も変わって当然と考える為。

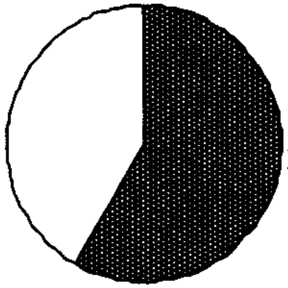
(4)他にバッチサイズ変更の前後で同一にすべき内容がありましたらご記入下さい。
内容：処方に表れてこない使用溶媒の種類。
理由：品質への影響度が大きい場合がありため。

Q.17　その他、バッチサイズの変更についてご意見がありましたらご記入下さい。

・2つの変更項目が同時に発生する、複合変更が必要となる場合が多く生じると考えられる。
その際には、より制約的な基準を適用するように規定したほうが良いと思われる。（米国のガイダンス Change to an Approved NDA or ANDA, Nov. 1999の考え）

# 3. 製造場所の変更

Q.18 SUPAC-IRでは製造場所を変更した場合に製剤の品質や性能特性に影響する要因として、地理的な要因(施設、敷地、市外区域)と作業者の共通性(作業者がその施設内ですでに働いており、製造工程に十分な経験を有すること)を挙げています。この考え方を日本のガイドラインにも取り入れる必要があるとお考えですか。




両方を選択:2社

取り入れる必要があると考える理由:

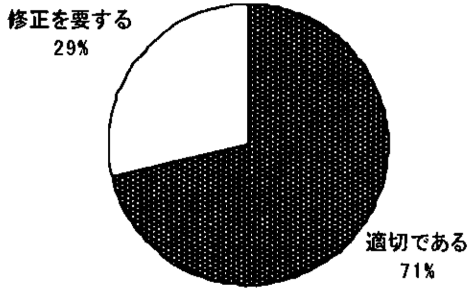
・今後行われる薬事法の改正で製造場所も申請書に記載することになると考えられるため。
・製造場所の変更は、委受託又は承継によることが多く、一般的に企業文化、技術、管理等が異なり、これらの相異が製剤の品質や性能特性に影響すると考えるべきである。
・取り入れる必要はあるが、SUPACのような地理的な要因は不要(日本国内では地域による大きな差はない)。但し、作業者の共通性については必要。
・製造における作業者の共通性は大きな因子であり、管理体系の異なる製造場所では製剤品質に影響が出る場合があると思われる。
・米国ガイダンスとの調和を行わないと、変更管理が困難になるため。
・品質への影響度の高い要因と考えるから。
・地理的又は人的要因は、品質に影響し得ると考える。

取り入れる必要がないと考える理由:

・同様に管理された同じ製造装置を用い、同じ処方、製法で製造された製剤は、品質や性能特性も同じであり、場所や作業者の変更によって影響されないと考えるため。
・全国的に温帯に属する日本では不要と考えられるから。
・地理的な要因や作業者の共通性が品質に影響を及ぼす要因とは考えにくい。
・日本国内であれば環境の差も少なく、メーカーの自主規制で良いと考える。

# 3. 製造場所の変更

Q.19　Q.18で「取り入れる必要がある」と回答された方にお尋ねします。「取り入れる必要がない」と回答された方はQ.20へ進んで下さい。SUPAC-IRでは、製造場所変更のレベルを次のように定義しています。
レベル1：単一の施設内での場所の変更。両方の製造場所に共通の作業員が従事する。
レベル2：隣接敷地内あるいは隣接した市街区域の間での場所の変更。両方の製造場所に共通の作業員が従事する。
レベル3：隣接した敷地あるいは隣接した市外区域でない場所への変更。
日本のガイドラインにおいてこのままの定義が適切とお考えですか。




修正を要すると答えられた場合は、どのように修正すべきかご記入下さい。
(1)自社内の施設と自社一他社の施設との2つの区分とする。
(2)レベル1：単一の施設内または隣接敷地内あるいは隣接した市街区域の間での場所の変更。両方の製造場所に共通の作業員が従事する。
レベル2：隣接した敷地あるいは隣接した市外区域でない場所への変更。

適切であると回答された方からの意見：

・定義が非常に不明瞭。Q&A等で、隣接した市街地とは何か等、定義する必要がある。なお、上記和訳は一部、脱落、定義が不明確等あり、不適当である。例えば、Level3の上記和訳と原文はかなり異なると考える。
Level 3 changes consist of a change in manufacturing site to a different campus. A different campus is defined as one that is noton the same original contiguous site or where the facilities are not in adjacent city blocks.
To qualify as a Level 3 change, the same equipment, SOP's, environmental conditions, and controls should be used in the manufacturing process at the new site, and no changes may be made to the manufacturing batch records except for administrative information, location and language translation, where needed.

# 3. 製造場所の変更

Q.20　Q.18で「取り入れる必要はない」と回答された方は、代わりにどのような基準でレベルを定義するのが良いとお考えですか。

| 代替基準 | 理由 |
|---|---|
| 技術移管を管理する。 | 適切に技術が移管されていれば大きな問題はないと考えられる。ただし、SOPの査察など含め適切に製造できる環境が整っているか否かの判断は必要。 |
| メーカーの自主規制で良いと考える。 | |
| 必要ないと考える。 | |
| 必要ないと考える。 | 同様に管理された同じ製造装置を用い、同じ処方、製法で製造された製剤は、品質や性能特性も同じであり、場所や作業者の変更によって影響されないと考えるため。 |
| 製造ラインを変更した場合。 | 製造ラインを変更すれば、何らかの品質に影響を及ぼす可能性があるから、チェックすべきである。 |