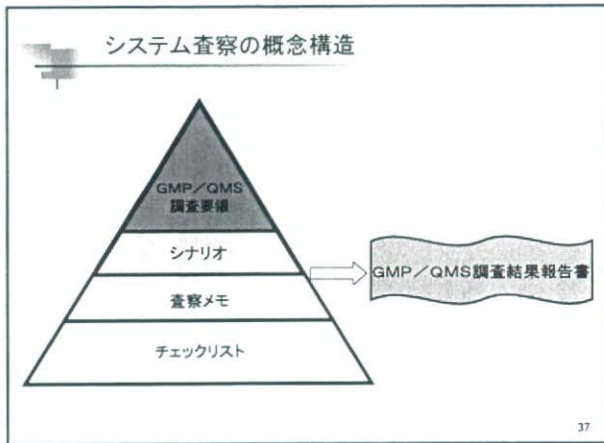


リスクベース概念の導入

調査目的	条件	製造所 グレード	調査手法	調査対象
承認前調査	入り目録 い、又は 緩和案	I	書面	バリレーション書類、製品標準書、周知 手順書、関連設備書類（新規導入設備）、 教育訓練書類（当該品目に係る）等
		II・III	実地	サブシステム（当該品目）
承認後定期調査 ³⁾	上記以外	I・II・III	実地	サブシステム（当該品目）
	—	I・II・III	実地	サブシステム
一変	高リスク	I	書面	当該事項に関する書類
		II・III	実地	当該事項
	低リスク	I・II	書面	当該事項に関する書類
		III	実地	当該事項
立入検査 （6り条調査）	通常調査	I・II・III	実地	調査目的に応じてサブシステム、 該当事項を選択
	特別調査	I・II・III	実地	該当事項

注：製造業許可期間中に6つのサブシステムを少なくとも1回は調査、
6つのサブシステムを分割して調査すること（立入検査等）が可能

5. 調査体制の拡充



システム査察の概念構造

名称	種別・位置付け	内容・目的
GMP/QMS 調査要領	通知	<ul style="list-style-type: none"> 全品目査察 ⇒ システム査察 への選別 システム査察の法的根拠
シナリオ	通知解説	<ul style="list-style-type: none"> システム査察のコンセプト(考え方・要旨) 調査手法の選択 具体的な確認対象 リスクベース概念 製造業者の評価付け
査察メモ	査察メモの素材	<ul style="list-style-type: none"> 査察で確認すべき事項を分かり易く取りまとめたもの 各査察機関に査察メモ(電子ファイル)で提供 各査察機関は査察メモをカスタマイズして使用 査察官の教育訓練資料 被査察側への確認事項の公表
チェックリスト	査察バイブル	<ul style="list-style-type: none"> 査察後の指摘事項の根拠 査察の標準化

38

- ### 調査体制の拡充
- 手順書の拡充**
- 1) 査察全般に関する最上位手順書
 - 2) 査察手法に関する手順書
 - 3) 文書管理・記録に関する手順書
 - 4) 教育訓練に関する手順書
 - 5) 自己点検に関する手順書
 - 6) 異議に関する手順書(指摘事項等に対する反論等の処理)
 - 7) 他行政との連携に関する手順書 等
- 教育訓練システムの拡充**
- 1) 新人や配転者の為の導入教育訓練プログラム
 - 2) 年間計画書
 - 3) 調査実施責任者の資格要件化
 - 所定回数以上の査察に参加した経験
 - 査察に関する研修会の受講
 - 適切な責任者からの認定 等
- 39

6. GMP/QMS 調査結果報告書

40

GMP/QMS調査要領からGMP/QMS調査結果報告書へ

管理監督サブシステム

GMP/QMS調査要領	GMP/QMS調査結果報告書の項目
第4条 製造部門・品質部門	組織
第5条 製造管理者	
第6条 職員	
第7条 製品標準書(追加)	製品標準書
第8条 手順書等	文書管理
第12条 出荷管理	出荷管理
第13条 パリテーション	パリテーション全般管理 各パリテーション
第14条 変更管理	変更管理
第15条 逸脱管理	逸脱管理
第16条 品質情報・品質不良等処理	品質情報・品質不良等処理
第17条 回収処理	回収処理
第18条 自己点検	自己点検
第19条 教育訓練	教育訓練

GMP/QMS調査要領からGMP/QMS調査結果報告書へ

製造サブシステム

GMP/QMS調査要領	GMP/QMS調査結果報告書の項目
第8条 手順書等	手順書等
第10条 製造管理	製造性調査
	製造前管理
	製造管理
	製造後管理
	衛生管理
	環境管理
第24条 無菌製造管理	無菌製剤管理
放射性製造管理	放射性製造管理
第27条 生物製造管理	生物製剤管理
第13条 パリテーション	→ 管理監督へ
第14条 変更管理	変更管理(申請等)
第15条 逸脱管理	逸脱管理(記録等)
第19条 教育訓練	→ 管理監督へ

調査のポイント


管理監督サブシステム

項目	要点項目
組織	組織図/任命
	職務・責務の規定
	能力・経歴
	法的要承責任者等の設置
	代行者
製品標準書	副責任者
	整合性(承認書)
文書管理	整合性(自社手順書)
	制定
	配布
	法的要承手順等の制定
	原本管理
	副本管理
	改訂
指示文書	
出荷管理	外部文書(入手文書)
	出荷判定 出荷判定情報の連絡

調査のポイント

管理監督サブシステム

変更管理	品質への影響評価
	品質部門による確認
	所定の措置
逸脱管理	変更後の確認
	収集体制
	品質への影響評価
	品質部門による確認
	是正措置
品質情報・品質不良等処理	製造管理者への報告
	校正不達の対処
	記録
	原因究明
	是正措置
回収処理	品質部門による確認
	製造管理者への報告
	回収品の保管
	回収品の廃棄
	記録
	品質部門・製造管理者への報告



GMP/QMS調査・監視指導整合性検討会
の皆様へ

ご意見宜しくお願い致します。

システム査察実施シナリオ

初めに

新しい調査概念であるGMP/QMS調査要領（薬食監麻発第1130002号）が平成17年11月30日に通知され、製造所に対する調査手法としてシステム査察が示された意義は大きい。しかし、GMP/QMS調査要領にはシステム査察の詳細な調査手法等までは言及されておらず、システム査察の普及や査察手法の標準化にまでは至っていない。そこで、システム査察に関して査察側・被査察側双方の的確な理解を得るため、システム査察の詳細な解説や具体的な実施方法等を記述したシステム査察実施シナリオを作成した。本シナリオには、患者等に対するリスクの軽減及び査察資源の効率的配分等のために、リスクベースの概念を含んでいる。

また、システム査察を的確に実施していくために認識すべき、システム査察の必然性や意義について整理を試みている。

1. 査察の経緯

システム査察が必要となった背景を理解する意味で、米国及び日本での査察の経緯について記述する。

1. 1 米国での経緯

米国FDAは2年に1回の隔年査察が求められていたが、査察対象の増加・査察資源の減少等もあり、隔年査察の実施は困難となっていた。そこで医療機器の査察に Quality System Inspection Technique を導入し、その後、医薬品の査察に System-Based Inspectional Approach（所謂、システム査察）が導入された。更に、FDAは、査察の在り方等を抜本的に見直すための「21世紀の医薬品 cGMP : Risk-Based Approach」を提言した。この提言には以下の目標が含まれている（査察関連のみ列挙）。これらの提言は査察手法の国際的なハーモナイズの観点から、日本に於いても重要なポイントと考える。

1) リスクに基づく査察資源の配分*

*：事業所のリスク要因には、Facility, Outdated Information, Product, Process の4つを採用し、点数化（リスクスコア）する。その結果、点数の高い順に、必ず査察を実施する製造所をCDERが選択し査察担当部署(ORA)に実施を指示する。それに続くリスクが相対的に低いとされた事業所への実施は査察担当部署に判断を任せる。製造所に割り付けた点数に対し査察結果を定期的に照査することにより査察の実効性を評価するとともに、リスクアセスメント手法を調整し、業務体系の改善に役立てている。

2) CMC審査とGMP査察の調和

3) 査察官の教育強化

4) 企業とFDAとの良好なコミュニケーションの構築

尚、FDAは、既に「21世紀の医薬品 cGMP : Risk-Based Approach」に基づいた査察に移行しているとの情報を得ている。

1. 2 日本での経緯

1) 査察の負荷量

日本に於いても、査察対象の増加・査察資源の制限等で査察側の負荷は増大している。薬事法改正により、製造方法等の承認事項の一部変更承認申請に伴う査察や製造販売業者に対する査察等が新たに発生している。また、今後、後発品の使用促進等に伴い査察の対象となる品目も増大していくと予想される。

2) 査察における調査対象事項・要求水準

査察官の教育訓練システムや整合性検討会等により査察における調査対象事項・要求水準等の標準化に努力が続けられている。しかし、査察機関ごとの査察方法や要求水準等の差異は、なお存在しており、複数の製造業者、複数の製造所を管理監督する製造販売業者にとって無視できない問題である。

3) 既承認医薬品に係る定期適合性調査（薬事法第14条第6項の規定）

既承認医薬品に係る定期適合性調査では品目毎の調査が求められているため、原則、調査対象製造所で製造されている全品目が調査対象となる。しかし、この定期適合性調査に関しては査察機関ごとで調査手法に差異が生じており、査察対象製造所で製造されている全品目を調査する手法やピックアップした数品目について調査する手法等が査察機関の判断で選択されている。

4) 準システム査察（GMP/QMS調査要領発出以前）

既承認医薬品に係る定期適合性調査（薬事法第14条第6項の規定）では品目ごとに調査を行う旨が規定されているため、例えば100種類の品目を製造している製造所であれば、原則、定期的に100品目の調査が必要となる。実際には、多くの査察機関では、すべての品目を調査するのではなく、幾つかの品目を選定して調査を行い、製品特性や製造工程の共通性等から、その結果を類似する品目についても準用する手法（以下、「準システム査察」と称する。）を採用している。準システム査察は、後述するシステム査察に類似するものであるが、以下の点でシステム査察とは異なる。

- 1) 準システム査察の手法（原則、選定品目のみを調査対象とする）に、公的な根拠が乏しい。
- 2) 前記、米国FDAにある（C. 1. 1 1））、リスクベースアプローチが構築されていない。
- 3) 準システム査察の概念が明示されていない。

5) GMP/QMS調査要領

GMP/QMS調査要領の発出は、①GMPを製造所における品質保証システムにとらえ、GMP査察は、GMPのシステム適合性を評価するものであるという考えが含まれていること、②抽出調査手法（全品目を調査するのではなく、ピックアップした品目を調査する手法）の導入、③自主的な改善を促す指導（自主的な継続的な改善）等をもたらし、GMP査察の効率化・国際的なハーモナイズ・品質保証レベルの向上等の観点から意義が大きい。

2. リスクベース（リスクに基づく）アプローチ方法の考え方

2. 1 リスクベース（リスクに基づく）アプローチとは

システム査察の実施にあたり、今回、新しい概念であるリスクベース（リスクに基づく）のアプローチ方法が必要となる。製造所に対するリスク評価項目の情報をアップデートし、常に最新情報に基づき、査察の計画・査察の日数（人数）・査察するサブシステムの選定を行い、システム査察を行うことになる。また、査察実施後は、査察前にリスク評価した結果が正しく評価されているのかどうかの確認を行う必要があると考えるリスク評価項目の具体例を以下に記す。

2. 2 リスク評価項目（例）

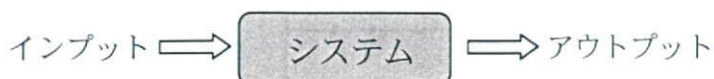
- ・過去査察結果（回数・結果）
- ・査察手法（例えば書面か実地か）
- ・品質等に関する情報及び品質不良等（数）
- ・調査品目（品目の選定根拠）
- ・製造設備の構造と、その製造方法の複雑さ
- ・製造（出荷）数量

- ・主要製造設備や主要責任者変更の有無

3. システム査察

3. 1 システムとは

システム(System)とは、行動と技術の両者が相互に協調して、ひとつの組織体となったものであり、広辞苑では「複数の要素が有機的に関係しあい、全体としてまとまった機能を発揮している要素の集合体。組織。系統。仕組み。」と定義されている。また、システムとは入力されるインプットを適切に管理・処理し、目的とするアウトプットに変換させる仕組みともいえる。



3. 2 システム査察の概念

既承認医薬品に係る定期適合性調査を例としてシステム査察の概念を以下に示す。システム査察は、GMP適合性を品目毎に調査するのではなく、GMPという製造所の品質保証システムが適切に構築され、管理され、機能しているかを確認し評価する手法であり、GMPが確立している製造所からは、GMPに適合した製品が出荷されるとみなすものである。こうした概念を成立させるためには、①GMPは医薬品製造所における品質保証システムであること、②GMPの実施者・当事者は製造販売業者及び製造業者であること。③GMP査察は製造所のGMPのシステム適合性評価を意図するものであること。④個々の医薬品の品質は製造販売業者及び製造業者が保証するものであること、などを査察機関と査察対象事業者が共通認識とすることが前提となる。

一方、品目毎の査察は、製造品目の1つ1つをベリフィケーションとして調査する手法といえる。構造設備を例にして具体的にシステム査察の考え方を説明する。例えば、打錠機、高圧蒸気滅菌器、HPLCの3つの機器は、仕様・機能・使用目的等が全く異なっている。しかし、システムとして見れば、どのような機器であっても普遍的な見方が可能となる。すなわち、機器の仕様・機能等の要求仕様を明確にして、意図した仕様・機能を有する機器が設置され、その仕様・機能が継続的に維持されており、それを裏付ける証拠として手順書・記録が提示できることが重要であり、システム査察においては、個別の機器の仕様・機能・使用目的等の違いに捉われず評価できる。

3. 3 システム査察の概念図

システム査察の概念をより分かり易くするため、品目毎査察とシステム査察の概念図を示す。

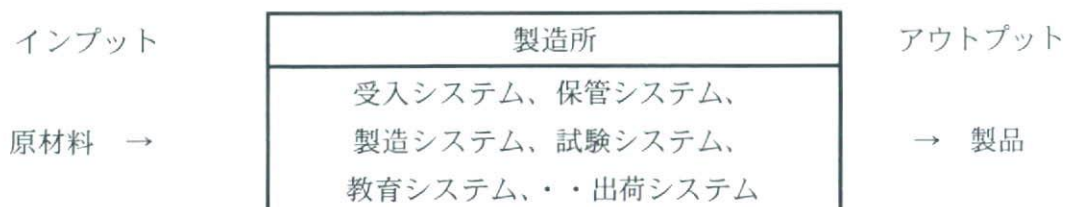
1) 品目毎査察

既承認医薬品に係る定期適合性調査は品目毎の適合性調査に該当するため、方法論的には以下に示すように品目毎に「受入、保管、製造、試験・・・出荷」のGMP適合性を確認することになる。品目毎の調査はベリフィケーション的なコンセプトでの調査であるため、原則、全品目の調査が必要となる。

必要な原材料	製造所	品目
インプット a ₁ a ₂ ・・・ →	受入、保管、製造、試験、教育、・・・ 出荷	→ アウトプットA
インプット b ₁ b ₂ ・・・ →	受入、保管、製造、試験、教育、・・・ 出荷	→ アウトプットB
インプット c ₁ c ₂ ・・・ →	受入、保管、製造、試験、教育、・・・ 出荷	→ アウトプットC
インプット d ₁ d ₂ ・・・ →	受入、保管、製造、試験、教育、・・・ 出荷	→ アウトプットD
インプット e ₁ e ₂ ・・・ →	受入、保管、製造、試験、教育、・・・ 出荷	→ アウトプットE
・・・ →	受入、保管、製造、試験、教育、・・・ 出荷	→ ・・・

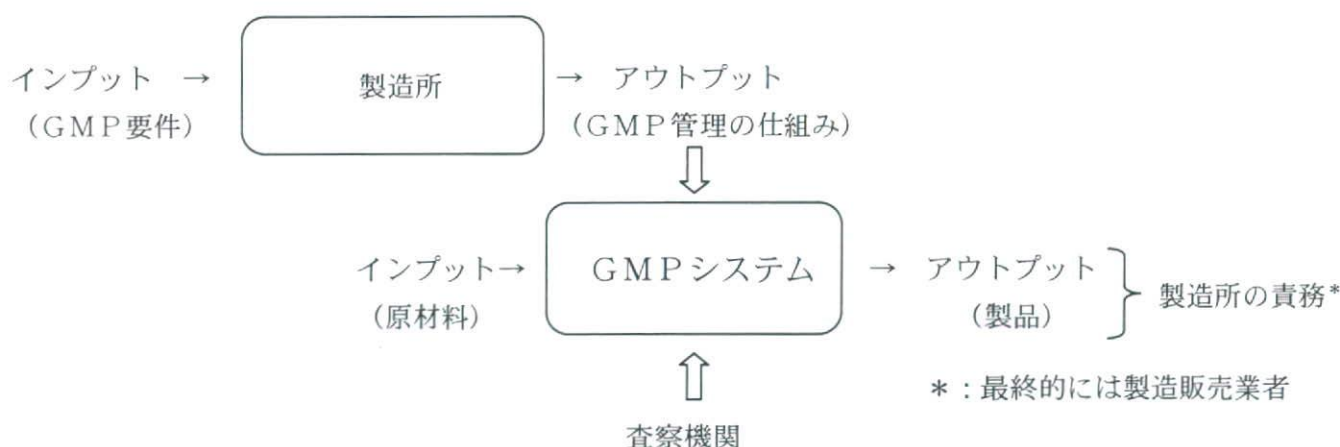
2) システム査察

製造所で製造される品目の処方、製造方法・条件、規格試験方法等は、品目毎に異なっており、更には、原材料や製品の保管条件、作業着更衣基準等も異なっている場合もある。しかし、GMPを製造所における製造管理・品質管理を一連のシステムとして見れば原材料の受入、保管、製造、試験、教育、・・・出荷の管理の本質は品目に依存しないシステムと見なすことができる。その概念図を以下に示す。



アウトプットを調査する場合は、当然、全てのアウトプットを調査する必要がある。一方、システムを調査する場合は、全てのアウトプットを調査する必要はなく、システムを調査するための手段として幾つかのアウトプットを選定・調査することで目的が達成できる。このコンセプトをベースとして本システム査察が構築された。

また、GMP要件、GMPシステム、査察機関、製品等の関係を以下に示す。



製造所はGMP要件（インプット）を満たせるようにGMP管理の仕組み（アウトプット）を構築しており、その仕組みがGMPシステムである。製造所は、原材料（インプット）からGMPシステムによって製品（アウトプット）を製造し、出荷を行うこととなる。システム査察では、製造所が構築したGMPシステムのGMP適合性を確認するものであり、直接的に個々の製品（品目）のGMP適合性を確認するものではない。しかし、システム査察の結果、適合と判断された場合は、当該製造所のGMPシステムのGMP適合性が確認できたので、当該製造所で製造される品目のGMP適合性が確認されたとの結論とすることが可能である。

3. 4 品目毎査察・準システム査察・システム査察の違い

GMP査察は、GMP要件からの乖離の有無を調査し、必要に応じて改善を実行させるものであり、GMP査察の手法によらず、その本質・目的は不変である。品目毎査察、準システム査察、システム査察は、査察のコンセプト・手法は異なっているが、その目的は同一である。すなわち、製造所のGMP適合性の確保であり、最終的な目的は患者の保護である。前項で述べたことを整理する意

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うするのか。

(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、同時に換え、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、委託先で使用する装置が、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る。
- 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-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の変更には、通常製剤、腸溶製剤の場合にある「規格及び試験方法に設定さ

れた溶出試験の条件が識別性に優れている場合、規格の溶出試験条件のみで同等性を判定できる。」という項目がないのは何故か。

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

Q-33 徐放性製剤において溶出に影響を与える添加剤や原薬の物性を変更する場合に、バスケット法が追加されている理由は何か？

- (A) 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。

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。