

環境管理	温度管理
	防虫・防そ管理
回収品管理	表示・区分保管
ステイタス表示	検体採取表示
	合格表示／不合格表示
バリデーション	温度分布
	保管管理システム（該当があれば）
変更管理（申請等）	変更申請
	変更実施
逸脱管理（記録等）	逸脱の記録
保管管理記録	保管管理記録
	清掃記録
	温度記録
	防虫・防そ記録

4) 製造サブシステム

手順書等	手順書等の管理
製造指図書	製造指図書の発行
製造前管理	更衣
	表示
	作業前点検
製造管理	工程管理
	記録
	再処理・再加工
	収率評価
製造後管理	清掃・洗浄
	組立・養生
衛生管理	健康管理
	作業着等管理
環境管理	温湿度管理
	防虫・防そ管理
無菌製造管理	滅菌管理
	バイオバーデン管理
	殺菌・消毒管理
	培地充てんテスト
生物製造管理	ウィルス等除去・不活化
放射性製造管理	作業者の安全管理
変更管理（申請等）	変更申請
	変更実施
逸脱管理（記録等）	逸脱の記録
製造管理記録	製造記録

	清掃記録
	温湿度記録

5) 包装表示サブシステム

手順書等	手順書等の管理
製造指図書	製造指図書の発行
包装表示前管理	更衣
	表示
	作業前点検
	表示材料の確認
包装表示管理	工程管理
	記録
	再包装・再表示
	表示材料等の収支確認
包装表示後管理	残余表示材料の処理
	清掃・洗浄
	組立・養生
衛生管理	健康管理
	作業着等管理
環境管理	温湿度管理
	防虫・防そ管理
変更管理（申請等）	変更申請
	変更実施
逸脱管理（記録等）	逸脱の記録
包装表示記録	製造記録
	清掃記録
	温湿度記録

6) 試験検査サブシステム

手順書等	手順書等の管理
試験計画	試験計画／試験検査指図
検体管理	表示
	保管管理
標準品・試薬・試液管理	表示
	保管管理
試験用水管理	日局精製水試験
	試験用水製造設備
安定性試験	安定性試験管理
参考品管理	参考品管理
衛生管理	健康管理
	作業着等管理
環境管理	温湿度管理

変更管理（申請等）	変更申請
	変更実施
逸脱管理	ＯＯＳ
	逸脱報告
再試験	再試験等の制限
試験検査記録	試液等の調製記録
	試験検査記録

7. 3 GMP/QMS調査結果報告書

GMP/QMS調査結果報告書に記載すべき項目等は、既にGMP/QMS調査要領で規定されているが、システムの的確な浸透や製造業者の評価付け制度を導入するためにはGMP/QMS調査結果報告書の書式を見直す必要があると考える。そのため、GMP/QMS調査結果記録書の標準的な書式を別添資料3に記載する。なお、指摘の重篤度については、3段階に区分すると共に、指摘事項にまでは至らないが、助言として示す事項を推奨事項として併せて合計4区分で記載する。

指摘レベル		指摘レベルの概念
正式用語	英語	
重度	critical	GMPからの重大な逸脱、品質の問題
中等度	major	GMPからの中等度な逸脱、品質保証の問題
軽度	minor	GMPからの軽度な逸脱、軽微な品質保証の問題
推奨事項	recommendatory	GMPや品質保証に関する推奨事項

最後に

査察は手段であって目的ではなく、査察の真の目的は査察対象である製造所がGMPというシステムを適切に構築・機能・維持できるように導くことである。限られた日数で行われる査察により当該製造所に潜在している全ての問題点を検出しようとするものではない。査察で確認できる事項・対象は限定的であることを認識し、査察結果等を踏まえ、製造所が主体的に製造管理・品質管理等の継続的な改善に努める必要がある。

今後は、「システム査察実施シナリオ」の説明会や事例検討会等を行い、システム査察への移行の推進に寄与したいと考える。

以上

報告年月日： 年 月 日

GMP/QMS 調査結果報告書

(調査権者) 殿

調査実施責任者：(所属・職名・氏名(記名押印又は署名))

その他の調査実施者：(所属・職名・氏名(記名押印又は署名))

1. 参照番号

2. 一般的事項

- (1) 調査実施日(調査に要した時間を含む。)
- (2) 調査対象製造業者等の氏名(法人にあつては、名称)
- (3) 調査対象製造業者等の住所(法人にあつては、主たる事務所の所在地)
- (4) 調査対象製造所の名称
- (5) 調査対象製造所の所在地
- (6) 調査対象製造所に係る製造業者等の【許可・認定】の区分、番号及び年月日
- (7) 調査の範囲

調査品目名： ○○○錠

(調査品目の選定根拠)

- ・
- ・

調査をしたサブシステム

(8) 調査対象製造業者等の責任者の氏名、所属及び連絡先

(9) 前回調査結果等(年 月 日実施)

3. 調査内容

(1) 調査目的

(2) 【適合性調査【実地・書面】・立入検査等】

(3) 調査事項

記載方法：各サブシステム毎に、シナリオ本文 6. 2 に示される「項目」を見出しとして記載を分類し、「要点項目」を聞き取りポイントとした記述を行う。

管理監督サブシステム

* 盛り込むべき項目：組織、製品標準書、文書・記録管理、出荷管理、バリデーション全般管理、各バリデーション、変更管理、逸脱管理、品質情報・品質不良等処理、回収処理、自己点検、教育訓練、製造販売業者との連携 など

<参考>記載一例：

* 確認を行った項目については、例えば下記のように記述。

組織

- ・ 平成〇年〇月〇日付 組織図（GMP総則において規定）により説明を受け、製造部門及び品質部門の互いの独立関係、また省令にて指名が求められる各責任者（社内資格要件の規定有り）の設置を確認した。
- ・ 製造管理者について、代行者を設けており、資格要件、代行期間中の業務報告手順の規定を確認した。また、実務の一例として平成〇年〇月〇日の業務報告を確認した。
- ・ . . .

製品標準書

- ・ 各品目の製品標準書の構成項目は、GMP総則により規定しており、全品目において要求される項目が欠落しないよう、平準化するようにしていた。
- ・ 直接の調査対象とした〇〇錠の製品標準書においては、製造販売承認事項と整合性のある製造方法を規定しており、試験方法については製造販売業者と締結しているGQP取決めに従い、含量規格について「90～110%」→「95～105%」にて管理することとしていた。また、有効成分△△酸についての受入試験については一部試験省略を講じるこ

とし、その根拠について遡及していた。

・ ・ ・ ・

変更管理

- ・ 平成〇年〇月〇日において実施した調査（代表品目△△散、□□錠）以降、該当業務手順書に変更は生じていない。ただし、直接の調査対象とした〇〇錠の製造における主薬原料の購入先変更にともなう変更管理の実績が生じており、本調査において処理を確認した。
- ・ 処理の経緯において、承認事項一部変更申請の必要性を社内決定しており、変更時の再バリデーションの実施を指示していた。

・ ・ ・ ・

* 製造所全体の調査ではなく、承認前適合性調査（特に書面調査）などの調査であっても、管理監督サブシステムについては全ての構成要素に質疑し、適格性の維持があるかどうかの評価を行うべきである。

よって、近年に特段の変更が生じていない項目については、例えば下記のように記述することで、詳細な記録確認を省略することも可能と思われる。

組織

- ・ 平成〇年〇月〇日において実施した調査（代表品目△△散、□□錠）において法令に基づく組織の構築、及び運用を確認した経緯がある。以降に組織変更は行っていないことの説明を受けたため、適格性は維持できているものと判断し、当該項目については当該調査において確認を省略した。

品質不良等処理、回収処理

- ・ 平成〇年〇月〇日において実施した調査（代表品目△△散、□□錠）において法令に基づく手順書の構築、及び運用を確認した経緯がある。以降に実態の変更は行っていないことの説明を受けたため、適格性は維持できているものと判断し、当該項目については当該調査において確認を省略した。

・ ・ ・ ・

構造設備サブシステム

* 盛り込むべき項目：構造設備、機器管理（定期点検）、変更管理（申請等）、逸脱管理（記録類）、製薬用水管理、空調管理、清掃・衛生管理、洗浄手順、防虫防鼠対策 など

製品原料資材保管等サブシステム

* 盛り込むべき項目：保管出納管理・識別表示（手順・記録等）、作業前後点検、衛生管理（清掃・健康・更衣）、変更管理（申請等）、逸脱管理（記録類） など

製造サブシステム

* 盛り込むべき項目：製造指図・記録、工程管理、作業前後点検、衛生管理（清掃・健康・更衣）、変更管理（申請等）、逸脱管理（記録類） など

包装表示サブシステム

* 盛り込むべき項目：表示材料の管理（入荷の際の点検、廃棄等）、製造指図・記録、工程管理、作業前後点検、衛生管理（清掃・健康・更衣）、変更管理（申請等）、逸脱管理（記録類） など

試験検査サブシステム

* 盛り込むべき項目：検体の採取、原薬・資材等の受入試験、製品（中間製品を含む）試験、参考品の保管管理、標準品・試薬・試液管理、試験機器の点検整備、変更管理（申請等）、逸脱（OOS等）管理（記録類）、安定性試験 など

4. 参考情報

5. 指摘事項

(1) 内容

- ① 重度の不備事項
- ② 中程度の不備事項
- ③ 軽度の不備事項
- ④ 推奨事項

(2) 措置及び改善結果確認

【不適合】指摘事項書交付日： 年 月 日

改善結果報告書受理日： 年 月 日

改善内容確認日： 年 月 日

改善内容確認者：

【要改善】指摘事項書交付日： 年 月 日

改善計画書受理日： 年 月 日

改善結果報告書受理日： 年 月 日

改善内容確認日： 年 月 日

改善内容確認者：

【概ね適合】指摘事項書交付日： 年 月 日

改善計画書受理日： 年 月 日

6. 総合判定【適合・不適合】： 年 月 日

<参考>

サブシステム評価付け (a～d)

サブシステム名	評 価		備 考
	当該調査	前回調査の評価日 (年 月 日) (調査目的：)	
☐ 管理監督			
☐ 構造設備			
☐ 製造（一般・無菌）			
☐ 試験検査			
☐ 製品原料資材保管等			
☐ 包装表示			

調査結果総括

調査総評	
------	--

製造所評価付け	今回	*	I : 非常良好、II : 良好以下
	前回	*	評価付け機関名 : 評価付け年月 :

製造所評価付け

サブシステムの合計*	評価	製造業者格付け
5～7 かつ どのサブシステムにも c、d 評価がない	非常に良好	I
4 以下 または いずれかのサブシステムに c、d 評価がある	良好以下	II

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

溶出試験の規格が新医薬品の規格及び試験法の設定（医薬審発第 568 号）に従って設定されている場合、あるいは、溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格溶出試験を実施する。試験製剤が規格に適合するときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。その他の場合、後発医薬品ガイドラインの第 3 章、A. V に示す溶出試験を行う。治療濃度域の広い医薬品では、妥当な理由があればガイドラインで示された濃度以上の界面活性剤を添加した試験液を用いて溶出試験を行うことができる。治療濃度域の狭い難溶性医薬品で界面活性剤を添加した試験液で溶出試験をする場合は、妥当な理由が必要である。経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインの第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるとき、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。ただし、規格及び試験方法に設定された溶出試験の条件が識別性に優れている場合、規格の溶出試験条件のみで同等性を判定できる。

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

レベル 2

溶出試験の規格が新医薬品の規格及び試験法の設定（医薬審発第 568 号）に従って設定されている場合、あるいは、溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格試験条件で溶出試験を行い、その他の場合は、後発医薬品ガイドラインの第 3 章、A. V に示す溶出試験を実施する。治療濃度域の広い医薬品では、妥当な理由があればガイドラインで示された濃度以上の界面活性剤を添加した試験液を用いて溶出試験を行うことができる。治療濃度域の狭い難溶性医薬品で界面活性剤を添加した試験液で溶出試験をする場合は、妥当な理由が必要である。経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインの第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

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

レベル 3

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

であり、且つ、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインの第5章に従い溶出挙動が同等と判定されるとき、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

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

別表 1. 通常製剤、腸溶性製剤の製法変更水準と要求される試験

変更水準	項目	変更内容	要求される試験 ^{b)}
レベル 1 (軽微な変更)	製造規模	品質にほとんど影響を与えない製造規模の変更	1) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(医薬審発第 568 号)に従って設定されている場合：規格への適合 2) 規格の溶出試験が識別性に優れている場合：規格の試験条件で溶出プロファイルの同等性 3) その他：後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出プロファイルの同等性 ^{c)}
	場所	作業員に対する教育、訓練のシステムが同じ製造場所への移動(装置, SOP, 環境, 管理は同じ)	
	装置	様式、作動原理は同じ別の装置への変更	
	製造工程	申請あるいはバリデーションの範囲内の混合時間、操作スピード等の操作パラメータの変更	
レベル 2 ^{a)} (中程度の変更)	成分の物性	結晶形、粒度等の物性が異なる原薬、添加剤への変更	1) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(医薬審発第 568 号)に従って設定されている場合：規格試験条件で溶出プロファイルの同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出プロファイルの同等性 ^{c)}
	製造規模	品質に影響を与える可能性のある製造規模の変更。 1) 製造機械の様式、作動原理は同じ 2) 類似の SOP, 処方と同じ	
	場所	作業員に対する教育、訓練システムが異なる製造場所への移動(同じ型式の装置で, SOP, 環境, 管理は同じ)	
	装置	様式、作動原理が異なる装置への変更	
	製造工程	申請あるいはバリデーションの範囲外の混合時間、操作スピード等の操作パラメータの変更	
レベル 3 (大きな変更)	製造工程	上記の範囲を超え、品質に大きな影響を与える可能性がある変更。例えば湿式造粒から乾式直打等の製造工程のタイプの変更	1) 治療濃度域が広い医薬品で後発医薬品ガイドラインの全ての条件で 30 分以内に 85% 以上溶出する場合、溶出プロファイルの同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインに従った生物学的同等性試験

a) 品質に影響を与えないという妥当な理由がある場合、レベル 1 の試験を適用できる。

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

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

B. 徐放性製剤

別表 2 参照.

レベル 1

溶出試験の規格が新医薬品の規格及び試験法の設定（医薬審発第 568 号）に従って設定されている場合は、あるいは、溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格溶出試験を実施する。試験製剤が規格に適合するときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。その他の場合は、後発医薬品ガイドラインの第 3 章、B. IV に示す溶出試験を行う（パドル法、50, 100 rpm の条件の試験法のみ）。治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合は、妥当な理由が必要である。経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインの第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

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

レベル 2

溶出試験の規格が新医薬品の規格及び試験法の設定（医薬審発第 568 号）に従って設定されている場合は、あるいは、溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格試験条件で溶出試験を行う。その他の場合は、後発医薬品ガイドラインの第 3 章 B. IV に示す溶出試験を実施する（放出を制御している添加剤及び原薬の物性を変更する場合には、パドル法及び回転バスケット法で試験を行い、放出を制御していない添加剤の物性を変更する場合には、パドル法のみで試験を行う。治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合は、妥当な理由が必要である）。経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインの第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

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

レベル 3

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

別表 2. 徐放性製剤の製法変更水準と要求される試験

変更水準	項目	変更内容	要求される試験 ^{b)}
レベル 1 (軽微な変更)	製造規模	品質にほとんど影響を与えない製造規模の変更	1) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(医薬審発第 568 号)に従って設定されている場合：規格への適合 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 ^{c)} で溶出プロファイルの同等性 ^{d)}
	場所	作業員に対する教育、訓練のシステムが同じ製造場所への移動(装置、SOP、環境、管理は同じ)	
	装置	様式、作動原理が同じである別の装置への変更	
	製造工程	申請あるいはバリデーションの範囲内の混合時間、操作スピード等の操作パラメータの変更	
レベル 2 ^{a)} (中程度の変更)	成分の物性	結晶形、粒度等の物性が異なる原薬、添加剤への変更	1) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(医薬審発第 568 号)に従って設定されている場合：規格試験条件で溶出プロファイルの同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 ^{e)} で溶出プロファイルの同等性 ^{d)}
	製造規模	品質に影響を与える可能性のある製造規模の変更。 1) 製造機械の様式、作動原理は同じ 2) 類似の SOP、処方と同じ	
	場所	作業員に対する教育・訓練システムが変わる製造場所への移動(同じ型式の装置で、SOP、環境、管理は同じ)	
	装置	様式、作動原理が異なる装置への変更	
	製造工程	申請あるいはバリデーションの範囲外の混合時間、操作スピード等の操作パラメータの変更	
レベル 3 (大きな変更)	製造工程	上記の範囲を超え、品質に大きな影響を与える可能性がある変更。例えば湿式造粒から乾式直打等の製造工程のタイプの変更	後発医薬品ガイドラインに従った生物学的同等性試験。

a) 品質に影響を与えないという妥当な理由がある場合は、レベル 1 の試験を適用できる。

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

c) 後発医薬品ガイドラインの第 3 章、B. IV に示す溶出試験条件のうち、パドル法、50 rpm の 5 条件及び 100 rpm。

d) 治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合は、妥当な理由が必要である。

e) 放出を制御している添加剤の成分の物性を変更する場合には、同溶出条件のうち、パドル法、50 rpm の 5 条件、100 rpm 及び 200 rpm、並びに、回転バスケット法、100 rpm 及び 200 rpm。その他の変更の場合には、後発医薬品ガイドラインの第 3 章、B. IV に示す溶出試験条件のうち、パドル法、50 rpm の 5 条件、100 rpm。

経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針の Q & A（案）

《緒 言》

Q-1 本ガイドラインの特徴、適用上の注意は何か。

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

Q-2 緒言に“製法の変更管理は規格試験のみからでなく、当該製剤が如何に開発され品質保証をされているかに基づいて”と記載されているが、変更管理のあり方について示してほしい。

(A) 医薬品の製造とは、臨床試験で有効性・安全性が確認された製剤と有効性・安全性が同等である製剤を製造し医療現場に供給することである。この観点から、経口固形製剤の製法変更における変更管理のポイントは、バイオアベイラビリティ、含量均一性、安定性が変わっていないことを確認することである。これら 3 点が変わっていないことを確認するためには、品質の一面しか表していない規格への適合を調べる規格試験だけでなく、品質（特に有効性・安全性）に影響を及ぼす製法の要因を把握し、その要因が品質に及ぼす影響を評価できる試験をするか、またはその品質が変わっていないことを確認できる試験をすることにより変更管理すべきである。「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日医薬審発第 568 号）には、「規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである。この方策としては、この他にも、規格を設定する際の基礎とすべき開発段階における徹底的な製品特性の解析、GMP の遵守（例えば、適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料試験、工程内試験、安定性試験など）がある。」と記載されており、製法変更された後において、引き続いて、品質の高い医薬品の恒常的な製造を保証するには、開発段階における十分な製品特性の解析、それに基づく適切な規格の設定と品質試験の実施、GMP による実生産工程のバリデーションと管理の 3 本の柱が有機的に結びついた形で医薬品の製造が行われることが重要である。

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

(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のか。

- (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のか。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のか。またバリデーションにおいて、製造スケールをどのように規定するか（小スケールでの結果でも許容するのか）。

- (A) 申請とは、製造販売承認事項を示す。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Q-13 レベル1あるいはレベル2に相当する項目を二つ以上、同時に変更する場合の取り扱いはどうなるのか。

(A) 二つ以上の項目を同時に変更した場合は、それぞれの変更が相互に影響し、場合によっては大きな変更になる可能性がある。各変更内容ごとにレベルを評価し、要因の相互作用が懸念されるとき

を除いて、通常は、評価したレベルの中の最も高いレベルを選択することとなる。変更レベルが1、2、3のいずれに相当するかは、その変更がバイオアベイラビリティにどの程度の影響を与える可能性があるかどうか、または変更がもたらすであろうリスクによって決められるもので、それは医薬品の特性（溶出性等）によっても異なる。バイオアベイラビリティを変化させる可能性がある変更であっても、溶出試験でその変化が十分チェックできるのであれば、複数項目について変更があっても、レベル1あるいはレベル2の試験を適用できるが、問題となるのは、その変化を十分チェックできない場合であり、溶出試験で界面活性剤の添加が必要とされる難溶性医薬品がそれに相当する。界面活性剤を添加した条件下では、溶出試験の識別性が低下し、溶出プロファイルが同等であるからといって生物学的に同等とは必ずしも言い難い。したがって、難溶性医薬品の製法を複数項目、同時に変え、レベル1あるいはレベル2の試験を適用しようとする場合、溶出試験による評価の妥当性を適切に示す必要がある。

Q-14 新たに委託製造する場合、製法変更はどう判断すればよいのか。

- (A) 委託製造では製造場所の変更が伴う。この場合、製造装置の型式や製造作業に係る SOP、製造環境（温度、湿度など）、製造作業の管理方法が同じであっても、作業者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りう。
- 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