

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

医薬品の国際調和された品質管理監督システムの
我が国への導入に際しての最適化に関する研究
(H20-医薬-一般-004)

平成20年度総括・分担研究報告書

研究代表者 檜山 行雄

平成21年(2009) 4月

目 次

I 総括研究報告書

- 医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国への
導入に際しての最適化に関する研究 1
檜山 行雄

II 分担研究報告書

- I 包括的医薬品品質管理監督システムに関する研究 9
檜山 行雄

- II 品質管理監督システム構築のための高度品質分析・評価 15
技術に関する研究
坂本 知昭

刊行物 一覧 及び 刊行物 写し

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）
医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国への導入に際しての最適化に関する研究

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長 檜山 行雄

医薬品規制国際調和専門家会議（ICH）において合意された「医薬品品質システム」（Q10）ガイドラインの品質システムモデルの導入に関して、国際的な共通課題と国内導入の課題を検討した。Q10 ガイドラインの最終合意の過程から、原材料・委受託の品質管理、医薬品品質システム全体の理解が課題であることが再認識された。Q10 の国内導入の課題を抽出するために Q10 ガイドラインと GMP 省令および医薬品に係わる GQP 省令の関連を調査した。Q10 では、任意とされるマネジメントレビュー、委受託の契約などが、日本国内では法的な要件であることが認識された。変更管理システムガイドライン案を公表し、広く意見を求め、これを基に修正の方向性を決めた。調査広報活動として、ISPE 会議、ICH ワークショップ、大阪医薬品協会など国内外における会議・講演会に出席し、本研究の成果を示すとともに意見を聴取し医薬品品質システムへの課題を抽出した。

高度品質分析・評価技術に関する研究では最新の分析技術であるテラヘルツ波技術、及び近赤外分光技術を用いた医薬品の機能性及び製剤・品質特性の解析を行った。特殊な剤形を有する全身適用性経皮吸収（経皮薬物伝送システム：TDDS）製剤における製剤品質特性の解析手法の開発、フィルムコーティング錠におけるコーティング状態の解析、また分光学的基礎研究として結晶作製条件に基づくアミノ酸のテラヘルツスペクトルの比較及び光学活性の識別性について検討した。結晶レジボアシステムをもつ TDDS 製剤の品質特性解析では、結晶化により検出される近赤外領域の吸収を用いて市販製剤における結晶の分布を比較した。これらの分析手法を品質システムにおける基礎分析技術として導入することにより、科学的根拠に基づいた、より優れた品質管理監督システムが達成できるものと考ええる。

分担研究者

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官

A. 研究目的

医薬品品質管理監督システムに関する研究では、医薬品規制国際調和専門家会議（ICH、参考文献1）において合意された「医薬品品質システム」（Q10）ガイドラインの日本国内への導入のため、国内規制体系における具体的課題を検討した上で必要な指針を作成し、国際調和をされた医薬品品質管理監督システムの国内導入の最適化に貢献する。

高度品質分析・評価技術に関する研究では、新規分析技術であるテラヘルツ波技術を中心として、近赤外分光（NIRS）法などによる、製剤品質特性の評価への適用性を検討する。全身適用性経皮吸収（経皮薬物伝送システム：TDDS）製剤における製剤品質特性の解析手法の開発研究では、主薬成分のTBRの結晶多形について、準安定形であるI型結晶に着目し、基剤中での緩やかな結晶析出工程において、結晶形の変化の起こる可能性についてテラヘルツ分光法を用いて検出を試みる。一方、TBRの結晶化に伴い特徴的に検出される吸収を用いた基剤中TBR結晶を非破壊で検出法の開発研究では、NIRマクロスコピックマッピング技術を開発し、短時間にTDDS製剤基剤中のTBR結晶の分布の確認を行うことを目的とした。

TDDS製剤以外の製剤機能性の評価については、錠剤中の主薬成分の分解防止及び苦味の遮蔽のために用いられるフィルムコートについて、テラヘルツパルス波技術を用いた製造工程に起因するコーティング状態の解析評価を試みた。また分光学的に未解明の部分が多いテラヘルツ波領域の吸収について振動分光学的考察を行うため、光学活性をもつアミノ酸の結晶作製条件の違いに基づく、結晶構造の変化とテラヘルツスペクトルの関連性について解明することを目的とした。

これらの研究により、経皮吸収製剤、コーティング製剤がもつ品質特性について、製造品質の一貫性及び製剤設計に基づく適切な製品品質が維持されていることに対する科学的根拠を与える

基礎分析技術として導入アプローチを提案することを目的とした。

また、本研究成果は国内外で発表し、国際薬学連合年会（スイス、パーゼル市）、応用物理学会2008年秋季第69回学術講演会（仙台市）、日本分析化学会第57年会（福岡市）、米国東部分析科学シンポジウム（米国、ニュージャージー州、サマーセット市）、第1回アジア国際近赤外シンポジウム（つくば市）、日本分光学会国際シンポジウム（仙台市）、第63回冬季応用物理学会東北支部学術講演会（仙台市）、日本薬学会129年会（京都市）、第56回春季応用物理学会東北支部学術講演会（米沢市）で発表するとともに、会場に集まった国内外の分光分析技術研究者及び製剤技術者らと議論し、今後の研究の方向付けを行うことを目的とする。

B. 研究方法

ICHQ10 ガイドライン作成過程をモニターし、本研究に直接影響を与える論点を抽出する。日本国内のGMP・GQPの規制を考慮し国内導入に関する問題点をまとめる。

平成19年度厚生労働科学研究においてまとめた変更管理ガイドラインを内外に公表し意見をもとめ論点を整理し、ガイドライン修正の方向を検討する。

さらに、改正薬事法下に構築された薬事規制体系の概説、これまでの研究班活動に基づく成果、又、国際調和の議論における日本の視点を内外の学会・講演会などで発表し、研究方針の基礎の一要素とする。

市販のツロブテロールTDDS製剤は市販品を購入した。ツロブテロール原薬は共同研究者である久光製薬株式会社TDDS研究所より供給された。シプロフロキサシン塩酸塩錠については、市販品を購入した。TBR準安定形は、ツロブテロール原薬を100℃付近まで加熱して溶解し、約50℃付近まで緩やかに熱を下げるにより作製した。また

各アミノ酸の試薬については市販試薬を購入した。

(1) テラヘルツパルスイメージング及びNIRマクロスコピックマッピング手法によるTBR TDDSテープ中のTBR結晶の分布評価

市販ツロブテロールテープについて、3mmの間隔でNIRレーザー光を照射し、製剤のほぼ全面にわたり測定(30mm×30mm, 測定点81点)を行った。それぞれの測定により得られたスペクトルについて、TBRの結晶化に特徴的な吸収(6436cm⁻¹付近、二級アミンの第一倍音)の積分値を用いてマッピングを作製した。

同一ロットから得られた複数のテープ断片について、同様に測定し、基剤中のTBR結晶の分布状況を比較した。

また、テラヘルツパルススペクトルの測定は前処理として試料粉末を約10w/w%の濃度となるようにポリエチレン末を加えてすり混ぜ、約2トンで2分間加圧してペレットを製し測定した。

(2) テラヘルツパルスイメージングによるフィルムコーティング錠におけるコーティングの解析・評価

モデル錠剤として、幅広い抗菌スペクトルをもち、炭そ菌感染症にも有効であるシプロフロキサシン塩酸塩錠を選定し、錠剤の全周についてコーティングの解析を行った。

(3) 結晶作製条件によるアミノ酸光学活性体のテラヘルツスペクトルの比較

アミノ酸であるロイシン及びアラニンのD体、L体、DL体についてそれぞれ水を用いて再結晶を行った。試薬及び再結晶物について、テラヘルツ測定を行った。測定はGaPテラヘルツ波信号発生装置(CW)及び室温動作の焦電型検出器(東北大学開発装置)を用いて行った。THzスペクトルの測定に際しては、前処理として試料粉末を約10w/w%の濃度となるようにテラヘルツ測定用ポリエチレンに混合し、約100kNで3分間加圧してペレットを製した。

C. 研究結果

C-1 ICH Q10の国際的な議論

Q10ガイドライン作成の最終段階(では、サプライチェーンの問題に焦点があてられた。昨今起きた原材料流通の問題は合法内の活動において引き起こされたものではないが、合法内で運営される企業活動のシステム、すなわち品質システムの弱さを反映したものであるとの結論に達した。この結論に基づき、外部委託作業及び購入原材料の管理に対し原則および手順を経営陣の責任の章に盛り込むこととなった。

C-2 ICH Q10の国内導入に関する問題点

日本へQ10ガイドラインの導入に際し課題となるのが「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」(GQP省令)との関係である。この省令は医薬品工場ごとのGMPでは包含されていない、製薬企業(製造販売業者)へ対する品質管理基準であり、以前から認識されていたように、Q10ガイドラインの多くの部分と重複がある。

従って、Q10の1.1にある原則のひとつ：

「ICH Q10は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件に付加的なICH Q10の内容は任意である。」は「ICH Q10は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件および医薬品GQPに付加的なICH Q10の内容は任意である。」と我が国においては読みかえねばならない。

主な重複点を上げていくと、まず、GQP省令第13条の「自己点検」はQ10のマネジメントレビューと解釈できる。

又、Q10 2.7 「外部委託作業及び購入原材料の管理」における「関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること」という事項はGQP省令第7条の「取り決

め」の要件と同義である。

さらに、欧米では枠組みのない製薬企業本社機能（製造販売業者）に対して品質管理関連の査察（GQP 調査）権を日本では行政側が保有している。

以上の導入に際する国内問題を整理した上で Q10 は国内通知されることが望まれる。

C-3 変更管理システムガイドラインの作成

平成 19 年度厚生労働科学研究においてまとめた変更管理ガイドライン（参考文献 2）を内外に公表し意見をもとめ論点を整理し、ガイドライン修正の方針を立てた。

●修正方針

1. 現ドラフトの基本的な構成は変更しない。

すなわち、設計品質と製造品質の概念をもとに、継続的改善の促進を可能とする

GMPにおける変更管理の考え方を提示することを目的とし、承認書の一変と軽微変更届の手続きとを区別する方針は維持する。

2. パブリックコメントを参考に、以下に列挙する方針に基づき、現ドラフトの内容の補足および明瞭化することを検討する。

(1) 設計品質と製造品質は、ICHQ6の概念と比較的よく整合していること、および Quality by Design を想起させることも期待できるため、設計品質と製造品質に関して、用語説明を補足する。

(2) Q9の考え方を基本としているが、リスクマネジメントに関わる表現の一部がガイドラインと整合していないとの指摘を受け入れ、見直す。

(3) 「変更が品質におよぼす影響の度合いを評価する」「変更実施後の検証」など、変更可否 変更実施後の評価に関する記述(6項)について、より明瞭な記述となるように表現を再考するとともに、具体的例示の追加あるいは既存記載内容の削除なども考慮する。

(4) 現ドラフト作成時点では、Q10の内容を先取りしたものの、Q10ドラフトの公表とタイミングがあわず、意図的に、その概念について説明する文章としたところがある。再度、Q10ドラフトの公表状況を考慮し、必要な部分への引用等考慮する。

C-4 研究成果の発表およびその反応

改正薬事法下に構築された薬事規制体系の概説、これまでの研究班活動に基づく成果、又、国際調和の議論における日本の視点を内外の学会・講演会などで発表し、研究方針の基礎の一要素とした。

ISPE コペンハーゲン会議（2008年4月）

アジア諸国では、GMP 教育プログラムの要望が高い。FDA、EU、厚生労働省が、アジア諸国での教育プログラムを紹介し、筆者は、JICAによるGMP研修プログラムと4月東京で開催予定の総合機構の東アジアシンポジウムを説明した。ICHで取り上げられているような高度化したものではなく、基礎的なものであることを確認した。Heparinが繰り返し話題となった。なお、FDAは、中国には事務所を開設し、常駐をするようになった。

ISPE フロリダ会議（2008年10月）

Regulators meeting では以下の内容の情報交換が行われた。FDA：製造所の情報を電子化し、6ヶ月ごとに更新しなければならない法律となった。又、議会では添加剤の登録（具体的内容未定）も規制化を考慮中。EU：原薬の流れは歴史的な事情もあり、供給元から製剤メーカーにいたる経路が複雑である。適格性の認められたソース（製造所、国、MRA国など具体的なことは未定）だけに限定するような規制を考慮中。MHLW：製造販売業者の一部がsupply chainの管理責任を果たしていないことが表面化している。ICHQ10を施行するのに合わせ、注意喚起を行う。

国際リーダー会議（ILF）では企業側からsupply chain/counterfeitの状況説明に続き、US Department of Homeland Securityの発行している輸入品にたいするガイドをもとにしたガイドラインドラフトおよびQ10に沿った添加剤の品質関連契約ガイドの説明・提案があった。

薬事法制委員会（2008年6月）においてはICHの製剤開発ガイドラインと我が国の承認書記載法指針との関連について講演を行った。大阪府家庭薬工業会、成形技術研究会、添加剤協会セミナーにおいてICH品質ガイドラインの最近の動向について講演した。

品質管理監督システム構築のための高度品質分析・評価技術に関する研究

1. NIRマクロスコピックマッピング手法によるTBR TDDSテープ中のTBR結晶の分布評価及びテラヘルツ波を用いたTBR準安定形の測定

市販TBR TDDSテープから得たNIRマクロスコピックマップでは、測定範囲においてTBR結晶に由来する吸収が山脈状に比較的密に分布しているように観察された。テープ剤は一般的に、大きなシート（同一ロット）に製造され、必要な大きさにカットされる製法が用いられることが多い。そこで同一ロットの複数のテープ片について同様に測定を行った結果、テープにより、結晶の分布に差があることが明らかとなった。

一方、主薬結晶の安定形と準安定形のテラヘルツスペクトル吸収を比較したところ、準安定形の吸収が安定形より高波数側にシフトする波数領域と、波形に違いが認められる波数領域が観察された。

2. テラヘルツパルスイメージングによる錠剤コーティング及び錠剤構成物の圧密状態の解析

フィルムコート錠の表層部分及び0.26mmの深さ平面でのTHzパルス波屈折率の分布では錠剤間で特徴的なイメージを得ることができ、製造工程に由来する錠剤内部の物理的な圧密度の差を観察することが可能であった。またコーティング厚の分布も同様に錠剤間で特徴的な違いが観察された。以上の結果から、テラヘルツパルスイメージング技術を用いることにより、錠剤の製造工程に起因する錠剤内部のある深さにおける構成物の圧密状態やコーティング工程に由来するコーティングの状態を非破壊で確認することが可能

であった。

3. テラヘルツ分光法によるアミノ酸光学活性化化合物の振動分光学的解析

モデル化合物としてアラニン（不斉炭素をもつ最小のアミノ酸）及びロイシン（タンパクを構成する重要アミノ酸）を用い、L化合物、D化合物、DL化合物、これらの再結晶物、並びにL,D混合物及びその再結晶物についてTHzスペクトルを取得し、その波形を比較した。

試薬として購入したこれらのアミノ酸及びこれらの再結晶物のテラヘルツスペクトルについて比較したところ、アラニンについては吸収の数の変化、またロイシンにおいては吸収の半値幅の変化が観察され、これらのTHzスペクトルの変化は他鏡像異性体の存在及び再結晶により結晶形の変化が生じたことに起因すると考えられた。一方で、アラニンについては、それぞれの鏡像異性体間でスペクトルの違いが観察され、THz波による各鏡像異性体の識別が可能であることが示唆された。

D. 考察

ICHにおいては『医薬品品質システム』ガイドライン（Q10）がステップ4（各極での正式通知待ち）に到達した。したがって、国際調和された包括的品質管理監督システムがわが国に導入されることにより、製造販売業としての製薬企業の品質関係の責任（企業経営陣の品質へのコミットメント）の体系化が推進され、医薬品の品質向上につながり、一方では、平成17年施行の改正薬事法医薬品品質関係の規制体系の効率化を進める効果が期待できる。これらを実現するためには、課題として以下のことが考えられる。

1. Q10の国内通知を発出する際にはGQP省令との関連の説明が少なくとも必要であり、さらにGQP省令施行に関しておざなりになっている部分を増強する機会でもあるため、関連のQA（又はガイドライン）を作成する必要がある。

る。

2. Q10 付属書 1 に示されている「薬事的アプローチを向上させる機会」を日本がどうするかについては、改正薬事法下の諸規則の開発・制定は ICH の基本議論を考慮しつつ行ってきた（例えば、GMP・QMS 調査要領通知、承認書製造法欄記載要領通知）ため、大きな制度変更を行うのではなく、運営を必要に応じ改善することで対応はつくものと思われる。一方、これらの機会（例えばリアルタイムリリースの実現）に関する具体的な議論が必要である。

3. 変更管理システムガイドラインの最終発行が必要である。

本研究により、結晶化による放出制御機能（結晶レジポア機構）という TDDS テープのもつ機能性に関する分光学的な品質特性の解析手法を開発することができた。特に、結晶化に由来して特異的に検出される NIR 吸収を利用する分析手法は、試料テープ中の確実な結晶の生成を裏付ける科学的根拠を与えるものであり、経時的な当該吸収の検出は結晶化過程の追跡や結晶化の程度の推定などに有用な手法であることが明らかとなった。また、同一ロットから得られるテープ片において、TBR 結晶の分布が不均等であることが NIR マクロスコピックマッピング技術によって明らかとなった。本法のようにライナーや支持板を通してのテープ全域にわたる迅速な測定の達成は、製造後における TDDS テープの非破壊での結晶化の確認を可能とし、市販製剤における今後の品質管理手法としての適用ばかりでなく、流通医薬品における収去試験への適用も期待され、監視指導上有用であることも示唆される。

一方で、テラヘルツ波技術を用いてテープ剤主薬成分の結晶多形を鋭敏に検出することができた。これらの成果はテープ剤基剤などに用いられる高分子などの固液体中での結晶化過程を経時的に追跡することを可能とするものと期待している。今後、テラヘルツ分光技術や顕微レーザー

マン技術を用いてこれらの結晶化過程の詳細について研究を進めていく予定である。また、テラヘルツパルス分光/イメージング技術については、コーティング層の厚みやその分布、更に錠剤内部の密度変化も視覚化するテラヘルツパルスイメージング技術の導入により、打錠工程及びコーティング工程におけるより強固な品質確認手法の提供が可能となる他、工程管理技術の一つとして実用化が期待できるものと考えている。

アミノ酸を用いた結晶作製条件によるテラヘルツ波形の特徴や鏡像異性体の識別に関する研究では、光学的に不純物が混入する医薬品主成分の識別や鏡像異性体の分光学的な識別性の可能性を見出した。これらの結晶形や鏡像異性体の識別法の確立は、例えばサリドマイドなど、鏡像異性体の違いにより薬害が生じる可能性のある医薬品における光学純度の迅速な非破壊評価につながるものと期待されると共に、分子レベルでの結晶化メカニズムの解明などにも応用が期待される。

E. まとめ

「医薬品品質システム」(Q10) ガイドラインの日本国内への導入のため、国内規制体系における具体的課題を検討し、品質システムの核となる変更管理システムガイドラインの作成をさらに進めた。国内外の学会などにおいて研究成果発表を行い今後の研究への問題収集を行った。

これらの非破壊分析を可能とする品質評価手法の開発は、特殊な処方設計が施され、品質特性として機能性をもたせた製剤の品質管理監督システムにおいて、システムの構築や変更管理の際の判断材料となる基礎科学情報を与えるものであり、品質システムの脆弱性を補完するための非常に強力な分析ツールとなり得るものと期待するものであった。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

(誌上発表)

1. 檜山行雄

ICH-Q8 と承認申請の関係

大阪医薬品協会会報 716号 1-32 (2008)

2. 檜山行雄, 開発段階の品質管理と治験薬
GMP PHARM TECH JAPAN 25(2)

233-237(2009)

3. T. Sakamoto, T. Matsubara, D. Sasakura, Y. Takada,

Y. Fujimaki, K. Aida, T. Miura, T. Terahara, N. Higo,

T. Kawanishi, Y. Hiyama, Chemical mapping of
tulobuterol in transdermal tapes using Microscopic

Laser Raman Spectroscopy, *Pharmazie*, **64**, 166-171
(2009)

4. T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, D. Sasakura, T.
Terahara, T. Miura, N. Higo, D.D. Arnone, Y.

Hiyama, Terahertz spectroscopy and imaging study for
quality evaluation of generic drugs I. Ciprofloxacin

hydrochloride tablets, *Proceeding of Annual Meeting of
International Pharmaceutical Federation*, pp184

(2008)

5. 坂本知昭, 田邊匡生, 佐々木哲朗, 小山 裕,
西澤潤一, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツ波を
用いた医薬品評価技術の開発に関する研究, 展望
とトピックス, 日本分析化学会編, pp15 (2008)

6. T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J.

Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Development
of quality evaluation method for pharmaceuticals

using terahertz wave - terahertz spectral features in
re-crystallization DL mixture of amino acids and
applicability for an optical purity analysis - ,

*Proceeding of Annual Meeting of the
Spectroscopical Society*, pp46 (2008)

7. T. Sakamoto, D. Sasakura, Y. Takada, K. Aida, Y.

Fijimaki, T. Matsubara, T. Miura, T. Terahara, T.

Kawanishi, Y. Hiyama, Qualitative investigation of
tulobuterol transdermal (TDDS) tapes using near

infrared spectroscopy and imaging, *Proceeding of
the first asian symposium and the 24th Japanese NIR
forum*, 170-171 (2008)

口頭発表

1. Yukio Hiyama, Recent changes in
Japanese Quality Regulations, ISPE
European Conference, April 2008,
Copenhagen

2. 檜山行雄, 「治験薬 GMP の改訂について」
製薬協品質委員会, 2008年4月(東京)

3. 檜山行雄, ICH-Q8 と承認申請の関係, 平成
20年度東西薬事法規(研究)委員会, 2008
年6月

4. 檜山行雄 「ICH 品質ガイドラインの最近の
動向と展望」、医薬品関連産業技術者を支援する
商品開発、製剤開発、生産技術、生産管理に関
する講習会、大阪府家庭薬工業会、平成20年9
月大阪

5. Hidemoto Kazama, Yukio Hiyama
Implementation of 2005 Pharmaceutical
Affairs Law and ICH Q8-Q10 in Japan

ISPE annual meeting (2008.10), Boca Raton

6 檜山行雄, ICH 品質関連トピックの動向, 2
008年 成形技術研究会, (2008.11) 豊中

7. 檜山行雄, 開発段階の品質管理と改訂治験薬
GMP 日本薬学会レギュラトリーサイエンス
部会第5回医薬品レギュラトリーサイエンスフ
ォーラム(2008.12) 東京

8. Yukio Hiyama, Implementation of ICH
guideline and Japanese regulations, ICH
GCG training seminar (2008.12)

Beijing, China

9. 奥田晴宏, 檜山行雄

原薬品質保証に関する国際的視点から見た問題
点の提起、第8回医薬品品質フォーラムシンポ
ジウム: 原薬を考える

(2009.1) 東京

10. 檜山行雄, ICH 品質ガイドライン Q8, Q9, Q10

の実践に関する課題、第8回医薬品添加剤セミナー (2009.3)東京、大阪

11. T. Sakamoto, A. Portieri, D. Sasakura, T. Matsubara, T. Miura, P. Taday, D. Arnone, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Terahertz spectroscopy and imaging study for quality evaluation of generic drugs I. Ciprofloxacin hydrochloride tablets, Annual Meeting of International Pharmaceutical Federation (FIP2008), 2008. 8 (Basel, Switzerland)

12. 佐々木哲朗, 坂本知昭, 田邊匡生, 小山裕, 西澤潤一, 川西 徹, 檜山行雄, ロイシンのテラヘルツスペクトル-テラヘルツ波による医薬品評価に向けて, 第69回秋季応用物理学会学術講演会, 2008年9月(仙台市)

13. 坂本知昭, 田邊匡生, 佐々木哲朗, 小山裕, 西澤潤一, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツ波を用いた医薬品評価技術の開発に関する研究 I., 日本分析化学会第57年会, 2008年9月(福岡市)

14. A. Portieri, T. Sakamoto, T. Matsubara, T. Miura, Y. Hiyama, P. Taday, Screening of generic and counterfeit drugs by Terahertz pulsed spectroscopy and imaging: a study on Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets, Annual Meeting of Eastern Analytical Symposium (EAS 2008), 2008. 10 (NJ, USA)

15. T. Sakamoto, D. Sasakura, Y. Takada, K. Aida, Y. Fujimaki, T. Matsubara, Y. Miura, T. Terahara, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Qualitative investigation of tulobuterol transdermal (TDDS) tapes using Near-Infrared Spectroscopy and Imaging, The 1st Asian NIR Symposium, 2008.10 (Tsukuba, Japan)

16. T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J. Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Development of quality evaluation method for pharmaceuticals using terahertz wave - terahertz spectral features in re-crystallization DL mixture of amino acids

and applicability for an optical purity analysis--, Annual Meeting of the Spectroscopical Society, 2008.11 (Miyagi, Japan)

17. 橋本政史, 田邊匡生, 坂本知昭, 佐々木哲朗, 川西 徹, 檜山行雄, 小山 裕, 西澤潤一, ロイシンのテラヘルツスペクトルにおける結晶状態の影響, 第63回冬季応用物理学会東北支部学術講演会, 2008年12月(仙台市)

18. 坂本知昭, A. Portieri, 笹倉大督, 松原智之, 三浦 剛, P. Taday, D. Arnone, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツパルス分光イメージング技術を用いた同薬効錠剤間の識別性及び密度分布の比較, 日本薬学会第129年会, 2009年3月(京都市)

19. 橋本政史, 田邊匡生, 坂本知昭, 佐々木哲朗, 川西 徹, 檜山行雄, 小山 裕, 西澤潤一, ロイシンのテラヘルツスペクトルにおける結晶状態の影響, 第56回春季応用物理学会東北支部学術講演会, 2009年3月(米沢市)

H. 知的財産件の出願・登録状況

なし。

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）
医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国への導入に際しての最適化に関する研究
平成 20 年度 分担研究報告書

包括的医薬品品質管理監督システムに関する研究
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

医薬品規制国際調和専門家会議（ICH）において合意された「医薬品品質システム」（Q10）ガイドラインの品質システムモデルの導入に関して、国際的な共通課題と国内導入の課題を検討した。Q10 ガイドラインの最終合意の過程から、原材料・委受託の品質管理、医薬品品質システム全体の理解が課題であることが再認識された。Q10 の国内導入の課題を抽出するために Q10 ガイドラインと GMP 省令および医薬品に係わる GQP 省令の関連を調査した。Q10 では、任意とされるマネジメントレビュー、委受託の契約などが、日本国内では法的な要件であることが認識された。変更管理システムガイドライン案を公表し、広く意見を求め、これを基に修正の方向性を決めた。調査広報活動として、ISPE 会議、ICH ワークショップ、大阪医薬品協会など国内外における会議・講演会に出席し、本研究の成果を示すとともに意見を聴取し医薬品品質システムへの課題を抽出した。

研究協力者

（ICH Q10 の国内導入）

浅田隆太（医薬品医療機器総合機構）、木納康博（医薬品医療機器総合機構）、清原孝雄（医薬品医療機器総合機構）、坂本知昭（国立衛研）

（変更管理ガイドライン）

秋元雅裕（東レ）、今村雅志（富山化学）、伊井義則（小野薬品）、石川茂行（田辺製薬）、小出達夫（国立衛研）、只木晋一（埼玉衛研）、生藤正敏（参天製薬）、井出貴人（持田製薬工場）、今井昭生（エーザイ）、小山靖人（塩野義製薬）、坂本知昭（国立衛研）、斉藤泉（塩野義製薬）、石井勇司（静岡県）、渡辺恵市郎（日揮）

A. 研究目的

医薬品規制国際調和専門家会議（ICH、参考文献1）において合意された「医薬品品質システム」（Q10）ガイドラインの日本国内への導入のため、国内規制体系における具体的課題を検討した上で必要な指針を作成し、国際調和をされた医薬品品質管理監督システムの国内導入の最適化に貢献する。

B. 研究方法

B-1 ICH Q10 の国際的な議論

ICHQ10 ガイドライン作成過程をモニターし、本研究に直接影響を与える論点を抽出する。

B-2 ICH Q10 の国内導入に関する問題点

ICHQ10 医薬品品質システムガイドラインならびに日本国内の GMP・GQP の規制を考慮し問題点をまとめる。

B-3 変更管理システムガイドラインの作成

平成 19 年度厚生労働科学研究においてまとめた変更管理ガイドライン（参考文献 2）を内外に公表し意見をもとめ論点を整理し、ガイドライン修正の方向を検討する。

B-4 研究成果の発表およびその反応

改正薬事法下に構築された薬事規制体系の概説、これまでの研究班活動に基づく成果、又、国際調和の議論における日本の視点を内外の学会・講演会などで発表し、研究方針の基礎の一要素とする。

C. 研究結果

C-1 ICH Q10 の国際的な議論（参考文献3）

Q10 ガイドライン作成の最終段階（2008 年前半）では以下のように、サプライチェーンの問題に焦点があてられた。昨今起きた原材料流通の問題は合法内の活動において引き起こされたものではないが、合法内で運営される企業活動のシステム、すなわち品質システムの弱さを反映したものであるとの結論に達した。この結論に基づき、外部委託作業及び購入原材料の

管理に対し以下の原則および手順を経営陣の責任の章に盛り込むこととなった。

①医薬品品質システムは、あらゆる外部委託作業及び購入原材料の質の監督及びレビューにまで及ぶ。

②外部委託の運用及び原材料供給者の決定に先立ち、相手方が業務を遂行するまたは規定されたサプライチェーンを用いて原材料を供給する適性及び能力についても審査すること；

(a) 関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること；

(b) 受託者の業務遂行能力または供給者からの原材料の品質をモニタリング及びレビューすること、またあらゆる必要とされる改善を特定及び実施すること；

(c) 入荷した成分及び原材料について、それらが合意されたサプライチェーンを用い、承認された供給源からのものであることを確実にするためにモニタリングを実施すること。

C-2 ICH Q10 の国内導入に関する問題点

日本へ Q10 ガイドラインの導入に際し課題となるのが「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」（GQP 省令）との関係である。この省令は医薬品工場ごとの GMP では包含されていない、製薬企業（製造販売業者）へ対する品質管理基準であり、以前から認識されていたように、Q10 ガイドラインの多くの部分と重複がある。

従って、Q10 の 1.1 にある原則のひとつ：

「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行の GMP 要件に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。

(ICH Q10 is not intended to create any new expectations beyond current regulatory requirements. Consequently, the content of ICH Q10 that is additional to current regional GMP requirements is optional.)」は「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行の GMP 要件および医薬品 GMP に付加的な ICH Q10 の内容は任意である。」と我が国においては読みかえねばならない。

主な重複点を上げていくと、まず、GQP 省令第 13 条の「自己点検」は Q10 のマネジメントレビューと解釈できる。

Q10 におけるマネジメントレビューの記述：

- 上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にする、マネジメントレビューを通じ統括管理に責任を有しなければならない。
- 経営陣は、3 章及び 4 章に記載されているように、定期的なプロセス及び製品品質、並びに医薬品品質システムレビューの結果を評価しなければならない。

又、Q10 2. 7 「外部委託作業及び購入原材料の管理」における「関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること」という事項は GQP 省令第 7 条の「取り決め」の要件と同義である。

さらに、欧米では枠組みのない製薬企業本社機能（製造販売業者）に対して品質管理関連の査察（GQP 調査）権を日本では行政側が保有している。

これらの国内問題は国内内外講演の講演（口頭研究発表 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10）において説明した。

以上の導入に際する国内問題を整理した上で Q10 は国内通知されることが望まれる。

C-3 変更管理システムガイドラインの作成

平成 19 年度厚生労働科学研究においてまとめ

た変更管理ガイドライン（参考文献 2）を内外に公表し意見をもとめ論点を整理し、ガイドライン修正の方向を検討した。

国立医薬品食品衛生研究所のホームページから添付資料 1 のように意見募集を行った。同時に日薬連品質委員会に赴きガイドライン案の概略説明と意見出しの依頼を行った。

用語の使用など編集上の修正も含め、国内外から多数の意見が寄せられた。内容に関する意見を添付資料 2 に示す。なお英語による意見は海外からのものである。これらの意見を基に以下のような修正の方針を立てた。

●修正方針

1. 現ドラフトの基本的な構成は変更しない。

すなわち、設計品質と製造品質の概念をもとに、継続的改善の促進を可能とする

GMP における変更管理の考え方を提示することを目的とし、承認書の一変と軽微変更届の手続きとを区別する方針は維持する。

2. パブリックコメントを参考に、以下に列挙する方針に基づき、現ドラフトの内容の補足および明瞭化することを検討する。

(1) 設計品質と製造品質は、ICH Q6 の概念と比較的よく整合していること、および Quality by Design を想起させることも期待できるため、設計品質と製造品質に関して、用語説明を補足する。

(2) Q9 の考え方を基本としているが、リスクマネジメントに関わる表現の一部がガイドラインと整合していないとの指摘を受け入れ、見直す。

(3) 「変更が品質におよぼす影響の度合いを評価する」「変更実施後の検証」など、変更可否 変更実施後の評価に関する記述(6項)について、より明瞭な記述となるように表現を再考するとともに、具体的例示の追加あるいは既存記載内容の削除なども考慮する。

(4) 現ドラフト作成時点では、Q10 の内容を先取りしたもの、Q10 ドラフトの公表とタイミングがあわず、意図的に、その概念について説明する文章としたところがある。再度、Q10 ドラフトの公表状況を考慮し、必要な部分への引用等考慮する。

C-4 研究成果の発表およびその反応

改正薬事法下に構築された薬事規制体系の概説、これまでの研究班活動に基づく成果、又、国際調和の議論における日本の視点を内外の学会・講演会などで発表し、研究方針の基礎の一要素とした。

ISPE コペンハーゲン会議（2008年4月）

アジア諸国では、GMP 教育プログラムの要望が高く実施の予定もある。FDA、EU とも ICH、APEC などでは間接的には中国行政当局とは連絡はとれるが、直接の対話に関しては課題が多いとのこと。それぞれが、アジア諸国での教育プログラムを紹介し、筆者は、JICA によるGMP研修プログラムと4月東京で開催予定の総合機構の東アジアシンポジウムを説明した。必要なプログラムはICHで取り上げられているような高度化したものではなく、基礎的なものであることと教育プログラムには協力していくことを確認した。Heparinが繰り返し話題となった。なお、FDAは、中国には事務所を開設し、常駐をするようになった。

筆者は“Recent changes in Japanese Quality Regulations”と題する講演で本研究成果（口頭発表1）を発表した。

ISPE フロリダ会議（2008年10月）

Regulators meeting (FDA: Nasr, Famulare, Friedman, Holcombe, EU: Cooke, Morenas, Robert, Keitel, Tor, MHLW: Kazama, Kino, Hiyama)では以下の内容の情報交換が行われた。FDA：製造所の情報を電子化し、6ヶ月ごとに更新しなければならない法律となった。又、議会では添加剤の登録（具体的内容未定）も規制化を考慮中。EU：原薬の流れは歴史的な事情もあり、供給元から製剤メーカーにいたる経路が複雑である。適格性の認められたソース（製造所、国、MRA国など具体的なことは未定）だけに限定するような規制を考慮中。MHLW:製造販売業者の一部がsupply chainの

管理責任を果たしていないことが表面化している。ICH Q10を施行するのに合わせ、注意喚起を行う。

主要企業の代表約25名と上記行政関係者の出席した国際リーダー会議（ILF）では企業側からsupply chain/counterfeitの状況説明に続き、US Department of Homeland Securityの発行している輸出入にたいするガイドをもとにしたガイドラインドラフトおよびQ10に沿った添加剤の品質関連契約ガイドの説明・提案があった。行政側からは上記の情報交換した内容が説明された。

PQLI workshopにおいては、行政3極からの講演がおこなわれ、EUはICHガイド作成中心の説明、FDAのNasr氏の講演はこれまでのQbD中心から大きく変わり、Heparin事件の記述から始めシステムの問題を注視する内容であった。MHLWは改正薬事法の規制を一通り説明し、製造販売業者の問題をQ10の施行に焦点をあてた（口頭発表5）。EU・FDAからは12月北京で行われるICH GCGのICH workshopをとり上げ、新興国の関与の重要性が強調された。

又、欧米間では新薬の承認前GMP査察を一定数以上、共同で行う約束があり、すでに実行されているという情報も得られた。

薬事法制委員会（2008年6月）においてはICHの製剤開発ガイドラインと我が国の承認書記載法指針との関連について講演を行った。

（口頭発表6）

大阪府家庭薬工業会、成形技術研究会、添加剤協会セミナーにおいてICH品質ガイドラインの最近の動向について講演した。（口頭発表4, 6, 10）

D. 考察

ICHにおいては『医薬品品質システム』ガイドライン（Q10）がステップ4（各極での正式通知待ち）に到達した。したがって、国際調和

された包括的品質管理監督システムがわが国に導入されることにより、製造販売業としての製薬企業の品質関係の責任（企業経営陣の品質へのコミットメント）の体系化が推進され、医薬品の品質向上につながり、一方では、平成17年施行の改正薬事法医薬品品質関係の規制体系の効率化を進める効果が期待できる。これらを実現するためには、課題として以下のことが考えられる。

1. Q10の国内通知を発出する際にはGQP省令との関連の説明が少なくとも必要であり、さらにGQP省令施行に関しておざなりになっている部分を強化する機会でもあるため、関連のQA（又はガイドライン）を作成する必要がある。
2. Q10付属書1に示されている「薬事的アプローチを向上させる機会」を日本がどうするかについては、改正薬事法下の諸規則の開発・制定はICHの基本議論を考慮しつつ行ってきた（例えば、GMP・QMS調査要領通知、承認書製造法欄記載要領通知）ため、大きな制度変更を行うのではなく、運営を必要に応じ改善することで対応はつくものと思われる。一方、これらの機会（例えばリアルタイムリリースの実現）に関する具体的な議論が必要である。
3. 変更管理システムガイドラインの最終発行が必要である。

E. まとめ

20年度の本分担研究は、医薬品品質システム（Q10）ガイドラインの日本国内への導入のため、国内規制体系における具体的課題を検討し、品質システムの核となる変更管理システムガイドラインの作成をさらに進めた。国内外の学会などにおいて研究成果発表を行い今後の研究への問題収集を行った。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

（口頭発表）

1. Yukio Hiyama, Recent changes in Japanese Quality Regulations, ISPE European Conference, April 2008, Copenhagen
2. 檜山行雄、「治験薬 GMP の改訂について」製薬協品質委員会、2008年4月(東京)
3. 檜山行雄、ICH-Q8 と承認申請の関係、平成20年度東西薬事法規（研究）委員会、2008年6月
4. 檜山行雄 「ICH 品質ガイドラインの最近の動向と展望」、医薬品関連産業技術者を支援する商品開発、製剤開発、生産技術、生産管理に関する講習会、大阪府家庭薬工業会、平成20年9月大阪
5. Hidemoto Kazama, Yukio Hiyama Implementation of 2005 Pharmaceutical Affairs Law and ICH Q8-Q10 in Japan ISPE annual meeting (2008.10), Boca Raton
6. 檜山行雄、ICH 品質関連トピックの動向、2008年 成形技術研究会、(2008.11) 豊中
7. 檜山行雄、開発段階の品質管理と改訂治験薬 GMP 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第5回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム(2008.12) 東京
8. Yukio Hiyama, Implementation of ICH guideline and Japanese regulations, ICH GCG training seminar (2008.12) Beijing, China
9. 奥田晴宏、檜山行雄 原薬品質保証に関する国際的視点から見た問題点の提起、第8回医薬品品質フォーラムシンポジウム：原薬を考える (2009.1) 東京
10. 檜山行雄、ICH 品質ガイドライン Q8, Q9, Q10 の実践に関する課題、第8回医薬品添加剤セミナー (2009.3) 東京、大阪

(誌上発表)

1. 檜山行雄

ICH-Q8 と承認申請の関係

大阪医薬品協会会報 716号 1-32(2008)

2. 檜山行雄, 開発段階の品質管理と治験薬

GMP PHARM TECH JAPAN 25(2)

233-237(2009)

H. 知的財産件の出願・登録状況

なし。

添付資料

添付資料1及び添付資料2 変更管理システム

ガイドライン案への意見募集：国立医薬品食品
衛生研究所薬品部ホームページより

添付資料3 変更管理システムガイドライン案
に対する意見概略

参考文献

1. 医薬品医療機器総合機構 ICH ホームページ
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

2. 平成 19 年度 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) 科学とリスクマネジメントに
基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監
督システムに関する研究(H-17-医薬-一般-040)
分担研究報告書

3. 平成 20 年度 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) 医薬品等の品質・安全性に係
わる国際的動向を踏まえた評価に関する研究
(H-18-医薬-一般-002) 分担研究報告書 『包
括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関
する研究』

平成 20 年 8 月 27 日

関係者各位

平成 19 年度厚生労働科学研究班 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業 H17-医薬-一般-040）において「変更管理システムに関するガイドライン」を作成致しました（別添 1 にガイドライン本文および別添 2 に参考英語を、又、別添 1-a に研究協力者名および論点を掲載）ので広くご意見・情報を募集いたします。

つきましては、本案に関してご意見・情報のある場合には、下記によりご提出下さい。皆様から頂いたご意見・情報については、今後の研究活動における参考とさせていただきます。

なお、ご提出頂きましたご意見・情報に対する個別の回答はいたしかねますので、その旨ご了承願います。

記

1. 募集期限

平成 20 年 11 月 3 日必着

2. 提出方法

提出していただく御意見等には「変更管理システムに関するガイドライン」と明記し、添付のコメントシート(file D)にご意見等をご記入の上電子メールによりご提出下さい。郵便、FAX、お電話による御意見・情報の提出はお受けできかねますのでご了承下さい。

電子メールアドレス : gmp@nihs.go.jp

3. ご意見等の提出上の注意

個人の場合は住所・氏名・職業を、法人の方は法人名・所在地を記載して下さい。なお、個人又は法人の属性に関する情報以外は公開することがありますので、あらかじめご了承下さい。

ご意見は日本語あるいは英語でお願いいたします。

以上

平成 19 年度厚生労働科学研究班 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業 H17-医薬-一般-040） 班主任研究者

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山行雄

変更管理システムガイドライン案作成における論点

19年度 研究協力者

秋元 雅裕（東レ）、今村 雅志（富山化学）、伊井 義則（小野薬品）、石川 茂行（田辺三菱製薬）、只木 晋一（埼玉衛研）、井手 貴人（持田製薬工場）、今井 昭生（エーザイ）、齋藤 泉（塩野義製薬）、小山 靖人（塩野義製薬）、石井 勇司（静岡県）

平成16年度厚生労働科学研究においてまとめた「変更管理の基本要件に関する考察」に基づき、H18年度には、ICH 製剤開発ガイドライン（Q8）、品質リスクマネジメントガイドライン（Q9）に含まれる概念をも考慮して変更管理ガイドライン素案をまとめた。H19年度は、品質の定義を見直すとともに、STEP2段階のICH『医薬品品質システム』ガイドライン（Q10）に示された品質マネジメントの構成要素を参考に、「変更管理システムに関するガイドライン案」を策定した。

本案をまとめる上での主な論点は以下のとおりであった。

- ・ 製品ライフサイクルにおいては、承認後の製造工程の最適化や、製造管理・品質管理の高度化を図る継続的改善が有用である。特に、逸脱の是正と予防、定期照査や傾向分析に基づいて、工程および品質の安定化を目的とする変更は、適正な品質の医薬品を安定して供給するために、必要に応じて、製薬企業が自主的かつ積極的に行うべきものであり、そのために適切な変更管理システムが必要である。
- ・ ICH Q6A（規格および試験方法）と Q9 における規格の定義および品質の考え方を参考に、品質の概念（設計品質と製造品質）を考察し、GMP における変更が主として製造品質を扱うものであることを明確にした。変更後の品質は、規格適合のみならず、設計品質すなわち開発過程で安全性と有効性に関連する品質を確立させた経緯に基づいて、意図した用途に適した品質の維持についての評価の重要性を再認識すべきである。意図した用途が変わるような変更は、GMP における変更管理の範囲を超えるという理解も必要である。
- ・ 変更管理には、Q9 に示されている品質リスクマネジメントを適用すべきである。リスクアセスメントは、製品毎に個々の変更の起案、方針決定等の計画段階で、設計品質に関する技術資料、工程の理解と製造品質の実績、最新の製造科学を考慮し品質への影響を評価するうえで有効な手段となる。また、計画の審査と実行管理はリスクコントロール、変更後の検証はリスクレビューとして捉えることができ、このサイクルが管理の一連の手順として行われることも必要となる。検証においては、主要な製品特性について、規格適合の再現性と設計品質について多面的かつ慎重に評価するとともに、必要に応じて、定期照査や追加試験計画の設定による恒常性の確認も考慮されるべきである。

変更管理システムに関するガイドライン

1. 目的

適正な品質の医薬品を安定して供給することは医薬品製造業者および医薬品製造販売業者の使命である。承認された医薬品を適切に製造し品質を管理するための基本要件である製造販売承認事項は、製造方法や製造工程の管理方法・管理値等を含むもので、その内容は、承認申請時点までの開発過程で得られた限られた情報に基づくものである。製造と品質に関する知見は、承認取得後の製造期間を通じて、販売が終結するまで継続して蓄積されていくことから、こうした知見や、承認後の科学技術の進歩等をもとに製造工程の最適化や製造管理・品質管理の高度化を図ることは、製品品質に係る継続的改善にとって有用である。これらの行為は、GMP上は、“変更”として位置づけられており、医薬品の品質保証および安定供給の観点から、適切に管理しなければならず、GMP上では“変更管理”として定義されている。

このガイドラインは、医薬品の製造所における変更管理の基本的な考え方および考慮すべき事項を示すものである。

2. 適用

このガイドラインは、医薬品の承認取得後から製造を終結するまでの期間に行われるGMPに関わる事項についての変更を対象とするものである。

3. 変更管理とは

3. 1 GMP省令における規定

「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（GMP省令）では第14条に変更の管理について以下のように規定されている

GMP省令（変更の管理） 第14条

製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

二 前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。

- 変更管理の前提として、変更の重要性のクラス分けが行われることが多い。ただし、製品の特性が異なるのにもかかわらず、制度上の一部変更申請あるいは軽微変更の分類に基づき、一義的に、重要、中程度、軽微等のクラス分けを行い、変更可否の判断と実施することは本質的に問題がある。本案では、GMPにおける変更管理の意義に焦点を合わせ、変更のクラス分けについては、リスクアセスメントに基づき、品質への影響の顕在化という科学技術的な観点で行うことを推奨した。
- GMPにおける変更管理の手順は、「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」に解説されており、GQP と GMP の関係において考慮すべきことが共通の理解となっていることが期待できるため、手順については、この内容を基本に考えた。
- 変更内容の適格性の判断は、企業の品質システムの基で行われる必要があり、GMP/GQP で、情報（knowledge）の共有と連携が重要である。