

### 3. 2 本ガイドラインにおける変更と変更管理

このガイドラインにおいて「変更」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法、すなわち GMP に基づき定める事項を変えることをいう。

変更管理とは、変更の実施にあたり、変更による品質への影響を評価し、変更の是非の判断および変更した手順の教育訓練の実施等を確保することで適正な品質の製品の供給を継続するための一連の措置である。通常、GMP に基づき策定された文書の変更を伴い、個々の製品特性に応じて、体系的にかつ継続的に実施されるべき、GMP システムにおけるマネジメントの要素である。すなわち、製造工程の最適化や製造管理方法の高度化・効率化等を意図して行われるほか、GMP システムを構築し、活動を維持するための基準、手順等の変更も管理の対象となる。

そのため、このガイドラインではすべての変更を取扱いの対象とするが、承認書あるいは承認申請資料における記載の有無に関連して派生する薬事法に係る承認事項の一部変更承認申請あるいは軽微変更届については、このガイドラインでは言及しない。

### 3. 3 開発段階における変更管理

「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（薬食審査発第 0901004 号 平成 18 年 9 月 1 日）において、製品ライフサイクルは、初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程と定義されている。開発段階においては、市販後製品の製造管理、品質管理の方法の最適化に向けて、種々の検討から得られた情報に基づいた変更が日常的に行われている。このような変更は、市販後製品と比べて柔軟に管理する必要があるが、製品の品質を確立していく重要な段階であり、市販製品の品質の設定根拠や開発の一貫性を論証するために、さらに、市販後の製品の変更管理を検討する際に有用な情報となることから、適切に管理することが必要となる。

本ガイドラインは、市販後の製品に関する変更管理を対象としており、開発段階での変更管理に直接適用することを意図していない。ただし、開発段階においても本ガイドラインを適宜利用することは差し支えない。

## 4. 変更の発生要因

プロセスバリデーションを行い、承認を得て市販製造を開始する段階から製造販売の終結に至る期間、いわゆる製品のライフサイクルにおいて、適正な品質の医薬品を安定して提供し続けるためには、以下のような状況と要因により、変更の必要性が生じ、適切な変更管理を行うことが求められる。

- (1) プロセスバリデーションから商用生産への移行にともない製造と品質の再現性データの蓄積を始める。場合によっては、初期逸脱管理と是正を行い、必要に応じ、承認範囲内での手順等の微調整等が行われることも想定される。
- (2) 工程管理の定期照査と管理要件の傾向分析および逸脱是正に基づく工程安定化による品質管理の向上と生産の合理化を図る。また、市場での需要変化に応じた生産規模の増減、設備機器の変更等への対応が図られる場合がある。

- (3) 科学技術の進歩や治療方法の変遷にともなう製剤処方の変更、工程合理化策、技術革新、設備更新あるいは製造委受託の検討等が行われる。
- (4) 適用されている治療領域での新しい医薬品・医療技術への移行により製造量が減少し、製造販売の終結を考えるに至る状況下では、製造スケールの変更や製造の委受託の検討が行なわれる。

上記の全期間を通じて考慮される、製造スケールの変更、原材料や資材の変更、設備更新等は、変更管理の対象であることは言うまでもない。これらに加え、逸脱管理における是正処置と原因究明に基づく予防措置、定期照査や傾向分析等から得られた情報に基づく予期せぬ変動の改善等を目的とした変更管理は、工程と品質の安定化を図ることで適正な品質の医薬品を提供し続けるために推奨され、自主的かつ積極的に考慮すべき側面を有する。このとき、必要に応じて、最新の技術革新を鑑みた、製造工程や試験方法の改善や更新をとともなう場合もある。

## 5. 製品の品質と変更

製品の製造にあたっては、承認取得時の製造方法を基本として一定以上の品質を確保するために、適切な製造管理のもとにおいて恒常的に、規格に適合するものを生産しなければならない。開発過程において、臨床試験等の評価を通じて、それぞれの医薬品の意図した用途とそれに適した品質を設定していることから、変更が品質に与える影響を評価するにあたっては、開発過程で設定した品質や意図されていた機能について十分に考慮する必要がある。

品質、規格および試験法は、以下のように定義される。

### 品質

- 「原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のような特性を指すこともある。」（ガイドライン「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 平成 13 年 5 月 1 日-Q6A）
- 「製品、システム、または工程に係る本質的性質の組み合わせが要求事項を満たす程度」ガイドライン「品質リスクにマネジメントに関するガイドライン」（薬食審査発第 0901004 号 平成 18 年 9 月 1 日-Q9）

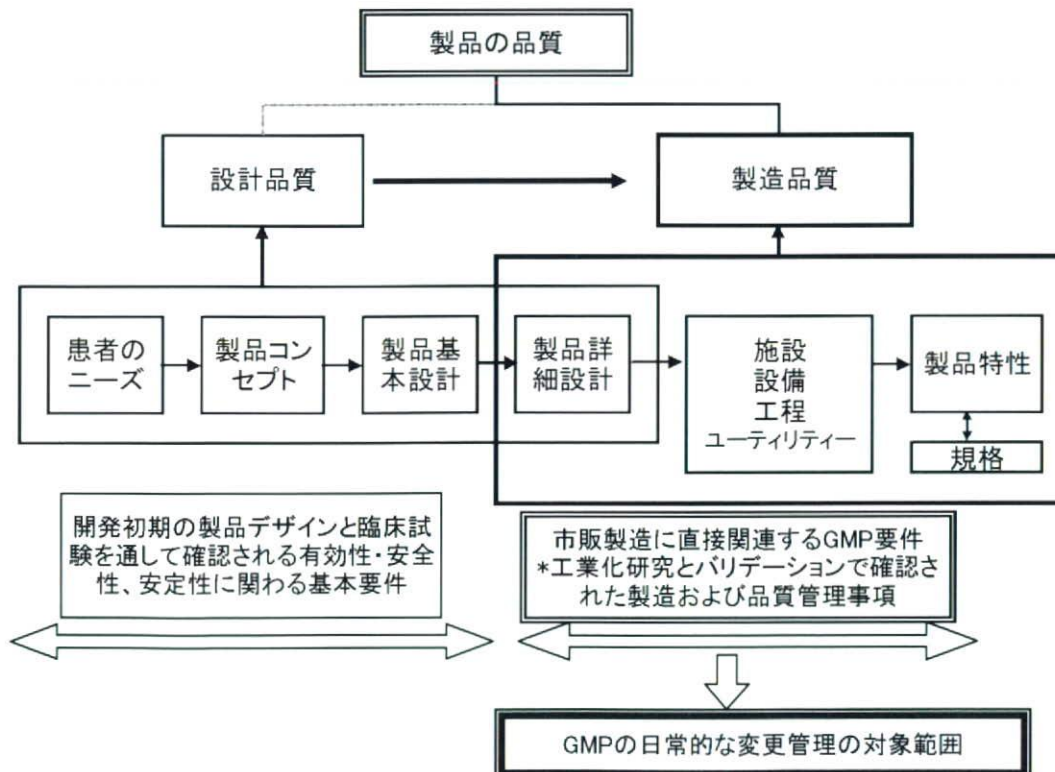
### 規格および試験方法

- 「試験方法、その試験に用いる分析法の記載、ならびにその方法で試験したときの適否の判定基準からなるリスト。原薬または製剤の意図とした用途に相応しいものであるために適合すべき一組の基準である。」（ガイドライン「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 平成 13 年 5 月 1 日-Q6A）
- 「規格に適合する」とは、規定された方法にしたがって試験するとき、原薬や製剤がリストにあるすべての判定基準に適合することを意味する。」（ガイドライン「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 平成 13 年 5 月 1 日-Q6A）

ガイドライン「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 平成 13 年 5 月 1 日）(Q6A)でも言及されているように、原薬及び製剤の品質は、その設計、開発、工程内管理、GMP 管理及び製造工程のバリデーションにより、また、開発から実際に製造されるまでの間に設定される規格により決まる。そして、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り、規格の各項目は、原薬及び製剤の特性を遍く示すことよりも、それらの品質が適切なことを確認するために選ばれるものであり、原薬及び製剤の安全性や有効性を確保する上で有用な特性に焦点を絞るべきものとされている。

規格は、新原薬あるいは新製剤の開発段階で蓄積された経験とデータを基礎とし、徹底的な製品特性の解析を行い設定されるべきものである。その妥当性は、開発段階における関連するデータ、薬局方記載の基準、毒性試験や臨床試験に用いられた原薬及び製剤のロットの試験データ、加速試験及び長期安定性試験の結果等に基づいて立証される必要がある。また、承認申請時に得られているデータには限りがあり、その原薬や製剤が実生産されるようになって、より多くの経験やデータが得られた時点で、当初に承認された試験方法と判定基準について可能な変更を行うという観点で見直すことが必要であることも、このガイドラインに記載されている。

このような製品の品質を確保する要素を考えるうえで、品質は、JIS Z8101 を参考に、製造品質と設計品質とに分けて考えることができる。製品の品質と製造品質および設計品質の関係は、概念として、以下の図のように捉えることができる。



設計品質とは、「患者や治療のニーズをどの程度取り込んでいるか」との視点の基で、臨床試験等の検討により確認された有効性と安全性および安定性を基本要件とする製品特性である。製造品質は、製造過程でこれを満足するように実現された製品特性と理解することができる。これに比し、承認規格とは、製品の品質を具体化する項目と許容幅を規定した特性の中から、代表的なものを選び設定したものであることを再認識する必要がある。

製造品質の要点は「設計品質をどの程度正確に実現・再現できているか」にあり、製造品質は、繰り返し生産される個々の製品ロットにおいて、ある程度のばらつきや変動を含む特性値として現れる。市販製造では、製造品質を安定的に確実に再現することが重要である。特に、医薬品は、その使用の段階では、個々の製品の特性値や機能の確認は困難であるため、製薬企業は、GMP に基づき製造段階で製品品質を管理し、提供することが求められている。

このように、製品の品質を設計品質と製造品質の区分で考えたとき、製造品質に関連するものが GMP における変更管理の対象となる。この際、変更の品質への影響および妥当性を評価するためには、開発過程で得た設計品質、すなわち意図した用途に適した品質への影響についても考慮しなければならない。変更の前後において、基本的な設計品質が意図している用途と使用方法において変わらないことが原則であり、変更後の製品の品質について、設計品質も踏まえ慎重に評価することが必要である。したがって、意図せず設計品質を変えてしまうような変更はさけるべきことであり、変更が製品の意図した用途に適したものであると評価された後、変更の実施を可能とすることができる。

品質への影響の評価において、少なくとも承認された規格への適合性の検証が必要であるが、設計品質への影響が危惧される場合には、変更内容及び製品特性に応じて、規格試験のみならず、設計品質に関連する製品特性について、多面的な評価および解析が考慮されるべきである。

そのため、GMP において適切な変更管理を行うためには、製品の品質保証の背景となる設計品質に関連する技術情報を蓄積し、維持する必要がある。このような情報の範囲と文書の形態は、GMP の実施主体となる製造業者に止まらず製造販売業者を含めた技術移転の結果等に基づき、それぞれの製品の特性に応じ定められるものである。

## 6. 変更のリスクマネジメント

変更管理においては、個々の変更の起案、方針決定から、変更の効果確認・出荷までの範囲において、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た適切なリスクマネジメントを行うべきである。

このとき、変更が製品の品質に及ぼす影響については、十分なアセスメントを行うことが必要となる。すなわち、製品の意図した用途の適切さに影響する度合いと、変更後も引き続き意図した用途に適したものとして市場に提供可能な品質を維持できていること、が確認されなければならない。

リスクとは、設定あるいは想定した結果からの乖離を意味し、影響の程度を評価する際には、変更の結果の是非および変化の大小を問わず何かしら影響が生じることを認識する

必要があり、アセスメントとは、このような変化の大きさの評価である。リスクの有無を判断することがリスクアセスメントの目的ではないことに留意する必要がある。

リスクマネジメント、リスクアセスメントなどの詳細については、ガイドライン「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（薬食審査発第 0901004 号 平成 18 年 9 月 1 日）（Q9）を参照すること。

## 6. 1 リスクアセスメント

変更管理における、個々の変更の起案、方針決定等の初期の段階では、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た適切なリスクアセスメントを行うべきである。このとき、同一製品あるいは類似製品における過去の変更の実績や経験等も利用できる。

変更に先立って行われるリスクアセスメントでは、変更が品質に与えると予測される影響の程度を評価しなければならない。

例えば、逸脱の予防という観点で、工程安定化のような製造工程および品質管理事項の改善を目的とした変更を考慮する場合には、逸脱是正処置の内容を考慮し「即座に予防措置となる変更を行うべきか」、「一定期間、是正措置後の経過観察をするべきか」というような方針決定の段階でリスクアセスメントが行われる。続いて、変更を行うとの方針が決められた後の、具体的な変更案を考える段階で、方針設定段階とは異なる視点でリスクアセスメントを行うことが必要となる。この具体的な変更案を考える段階で、技術的手段が複数案挙げられるときには、それぞれの選択肢について FMEA 等の手法を用い判定することも可能である。判定に先立ち「変更がリスクリダクションとして効果を示すか」、「変更の結果から副次的な問題につながるリスクが想定されるか」という視点での評価も必要となる。

このようなリスクアセスメントを行うにあたり、過去のデータや類似の製品の知識等では十分でないと考えられる場合には、当該変更の品質への影響を事前に試験製造等により評価することとなる。製品の特性や開発経緯に基づき、変更の内容に応じて、適切な規模での実験方法の確立、実機での試作評価等が選択できる。このような実験や試作の結果もリスクアセスメントを実施するための重要な資料となる。

具体的な変更を立案し、変更計画に関する文書を作成した後、変更の実施について審査される段階に至るが、変更計画の文書には、変更に係るリスクの大きさに応じて、実際に変更を実施したときに行う品質への影響に関する検証の厳密さや、バリデーションなどの要否を決めるための情報が含まれることが必要となる。このため、リスクアセスメントの結果には、リスクの特定と品質への影響の評価に加え、変更を実施する際にリスクの顕在化に係る監視、検証方法等を含むことが必要となる場合がある。

なお、リスクアセスメントの結果、変更による品質への影響が、以下におよぶような場合には、GMP 組織内の評価だけでは完結することができないため、製品の品質保証の観点から、変更の実施については、有効性、安全性も含めた高度な評価・検討を必要とする。

- 変更が製品品質に与える影響について、定められた試験・分析法、基準等により評価できないもの

- 既に得ている承認内容と異なり、あらたな臨床試験等、有効性や安全性の評価が必要となるもの
- 変更の影響を評価するために、新たな不純物の安全性の確認に毒性試験などを必要とするもの
- 製剤組成の大きな変更にもなう影響を評価するために、新たに臨床試験などを必要とするもの

このように、変更の方針決定、変更案の起案と品質への評価の段階に応じてリスクアセスメントの機会があるが、品質への影響の評価においては、リスクは個々の製品や製造ラインに特有であり、ライフサイクルを通じて変化することも考慮し、個々のリスクを複眼・多面的にアセスメントすることが必要である。

多面的な視点で行う必要があるため、品質部門及び製造部門に止まらず変更の内容に応じて、設備施設管理とエンジニアリング、原料資材調達、生産計画、さらには、研究開発、薬事及びデリバリー（販売）等の参画が望ましい。これらのセクション、あるいは機能を果たす責任者が、変更の内容に応じて、それぞれの視点で責任を持ってリスクアセスメントを行う。

例えば、提案・実施方針を決める段階でのリスクアセスメントにおいては、製造・QC・設備、研究開発、薬事が関与し、具体的変更案を選択する段階では、技術的評価の複雑さや実施過程において必要と想定される追跡手順に応じて、アセスメントとして関与するセクションあるいは機能を果たす責任者を指名するような手順も可能である。

ここでは、必ずしも組織形態を求めるものではなく、必要な機能を果たすことができる個人や、複数の担当者であっても、支障はない。重要な点は、必要な人的リソースを確保し、責任を割り当て、手順を決めた上で、リスクアセスメントを実効的なものにするにある。

## 6. 2 リスクアセスメントと変更のクラス分類

当該変更に対するアセスメントにおいて、抽出されたリスクの大きさに応じて、事前に行われる製造販売業者との連絡、および実施前に設定される変更実施過程での検証項目と監視管理などの手続きと手法が異なる場合が生じるため、リスクの程度による変更のクラス分類はリスクマネジメント上有用である。クラス分類においては、科学技術的な視点から、「品質に影響する」との評価の理解を共通のものとする必要がある。例えば、「品質に影響する」とは、品質特性の変化が顕在化することとし、一方「影響しない」とは、微々たる変化に止まるか、あるいは品質特性の変化に寄与しない、というように設定することができる。品質特性の変化が顕在化する工程や設備の要因と程度は、設計品質・製造品質に関する知見として、企業内に保有・蓄積されていると考えられ、それらをベースにすれば、工程や設備の変更がどのような変化をもたらすかについて推定が可能となる。変更による品質の変化はゼロではなく、通常、何かしら変化が生じているという認識にたったとき、クラス分類は、GMPにおいては、変更前後の品質評価と効果確認の詳細さと厳密さの指標であると考えられることもできる。

このような観点から、クラス分類は、アセスメントの結果から、品質への影響の大きさを考慮したときの変更の実施の可否および実施にあたり必要なリソースの大きさを推定する手段となりえる。また、製造販売業者においても、変更の市場へのインパクトおよび承認書記載事項に基づく法的手続きの必要性の判断、また製造業者との協議を円滑に行うためのコミュニケーションツールとして有用と考えられる。一方一義的・機械的なリスク分類による判断はリスクの見落とし等が生じる危険性を有しており注意が必要である。

クラス分類においては、変更の実施段階で決めたランクが、変更終了までの間に変わる場合もありえ、必要に応じて実行段階で再度のアセスメントを実施したとき、あるいは変更を実施したことにより得られる結果を見直したときに、クラスが変化することも認識しておくべきである。

以下にクラス分類の例を示す。

(1) 「品質への影響が顕在化する変更」とは、製品品質に大きな影響を及ぼし顕在化する可能性が高い変更であり、当該製品の設計品質に影響を及ぼすリスクがあるため、安全性や有効性への影響について、十分な注意が必要である。

例えば、製造方法や品質管理方法の基本原則や方式を変更する場合は、これにあたる。また、原料特性、設備稼働性能、製造条件等のパラメータの設定等の変更が、過去に得られている知見では評価しきれないと推定されるものも、これに相当する。

こうした変更においては、品質特性の変化が顕在化することが推定されることから、事前に十分な評価・検討が必要であり、変更の実施過程においては、規格適合性等の根拠に基づく評価やバリデーションを実施することになる。さらに、複数の設備工程条件の変更の組み合わせがある場合には、事前の予測の妥当性に十分留意すること。また、技術的に複数の選択肢がある場合には、実施途中で追加的にリスクアセスメントを適用することが必要になることも考えられる。

この変更は、承認書の規定に直接あるいは潜在的に抵触する可能性があると考えられる。そのため、事前に製造販売業者に確認を求めるほか、承認事項の一変申請等の法的な手続きが必要となることも想定される。

(2) 「品質への影響が顕在化する可能性のある変更」とは、製品品質への影響の可能性が否めない変更である。例えば、原料特性、設備稼働性能、製造条件等のパラメータで、設定根拠データ等を考慮したとき、その変更に対して製品特性の変化は生じるが、過去に得られている実績の範囲には納まると推定できるものが、これに相当する。一方、変化の程度が明確でない、予測できないような変更については、変更案を評価する段階で、特に注意を払いリスクアセスメントされていることが必要となる。変更の実行途中において、追加的にアセスメントすることの必要性を考慮するとともに、その結果、クラスが「品質への影響が顕在化する変更」や「品質に影響しない変更」に変わることが起こりえることに留意する。

(3) 「品質に影響しない変更」は、製品の品質に対する影響の可能性が最小にとどまると考えられる変更である。例えば、原料特性、設備稼働性能、製造条件などのパラメータについて、設定根拠データ等を考慮したとき、その変更にともなう製品特性の変化は小さい、あるいは変化を伴わない、と推定できるものがこれに相当する。通常、こうした変更

は、適切な手順を持つことを前提に、GMP に基づく日常管理の中で実施することが可能である。GMP で規定、運用する設備や機器の更新、操作手順書、製造における共通単位操作の手順書の変更等も、このクラスに相当するものがありえる。ただし、施設や設備において、多品種の製造に共用する施設等の場合には、変更による影響を、製造している個々の品目について評価する必要がある。特に、設備の再バリデーションを要する変更等については、リスクが増大するため、クラス分類も異なるものとなる。

このように、変更の実施を決める段階での、リスクアセスメントに基づくクラス分類は、変更を実施する過程での追加アセスメントの必要性和リスクの顕在化に関わる評価の厳密さについて、GMP 組織内あるいは製販業者と認識を共有するためのコミュニケーションの手段として有用と考えられる。リスクの大きさに応じて、アセスメントの結果を活用し、変更のリスクの受入れを判断し、実施過程の管理内容が確定したのちに、変更が実際に行われることが望ましい。

### 6. 3 変更の品質への影響評価（検証）

変更を実施した結果については、製品の意図した用途・使用方法には重大な影響を生じることなく、出荷に支障のない品質が確保されていることを検証する必要がある。そのために、変更後の製品が、意図した用途に適した品質の範囲にあること、変更の目的が計画どおりに達成されていることなどを証明するための評価を行う。このとき、試験検査方法や、バリデーション計画等を記載したプロトコールに基づき、変更前後の品質への影響を評価しなければならない。また事前に行ったリスクアセスメントの妥当性を確認することも重要である。

上記の影響評価にあたっては、少なくとも以下の規格適合性の検証が必要であり、変更内容及び製品特性に応じて、追加試験等が考慮されるべきである。変更の種類によっては、規格試験では検出し得ない品質への影響が生じている可能性が否定できないという認識に立って、変更前後の品質を評価することが必要である。

#### （1）規格適合性の確認

当該製品に係る変更の品質への影響を評価する場合、変更によって影響される原薬の中間体、原薬、中間製品、及び／又は医薬品製剤の品質が定められた規格に適合していることを確認することが必要である。

ここでいう規格とは、承認規格に止まらず工程内試験等、独自に設定した規格や基準を含むものであり、承認された規格試験や手順化された工程分析方法によって、試験あるいは分析される必要がある。また、変更に際して規格及び試験方法の改定が必要となる場合もある。

変更後の製品の品質は、規格適合性の観点で評価し、また、傾向分析の対象となる規格項目および工程管理されている主要な特性値の変更前後の変化についても比較評価する。変更の有効性の評価に関しては、単一のバッチあるいはロットの製品の試験にとどまることなく、GMP 上有効な手法のひとつである品質の管理要件の傾向分析も適用されるべきである。

#### （2）追加試験

設計品質への変更の影響の評価においては、化学的、物理的、微生物学的、生物学的、生



物学的有効性 (bioavailability)、安定性プロファイル等、当該製品の安全性、有効性、安定性等、設計品質に関わる特性評価がなされるよう留意すべきである。変更に際しての評価は、変更後の製品の試験にとどまらず、変更により影響を受ける中間体、中間製品、原材料、試薬、製造用物質、容器・栓システム等を含め、追加試験の要否を検討する必要がある。また、工程試験などの結果は、変更前と同様の推移を示していることを確認する。

必要な追加試験は、製造変更の内容、原薬、医薬品製剤の特性、および当該製品の品質に対する影響により異なる。例えば：

- 不純物または分解物のプロファイル変化を評価するためには、まず適切なクロマトグラフィー技術を用いたプロファイリングを行い、それに続き、観察された不純物プロファイルの変化に応じて新規不純物や分解物を評価する。変更前の製品に含まれるレベルを上回る不純物を評価するために、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインについて」（薬審第 877 号 平成 7 年 9 月 25 日-Q3A）、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（医薬審発第 1216001 号平成 14 年 12 月 16 日-Q3AR）、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について」（薬食審査発第 1204001 号平成 18 年 12 月 4 日-Q3AR2）、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」（薬審第 539 号平成 9 年 6 月 23 日付-Q3B）、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（医薬審発第 0624001 号 平成 15 年 6 月 24 日-Q3BR）、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」薬食審査発第 0703004 号平成 18 年 7 月 3 日-Q3BR2）に基づく安全性の確認のための毒性試験が実施されることがある。
- 固形剤の溶出プロファイルにかかる生物学的同等性の変化の影響を評価する場合、例えば、pH の異なる複数溶媒、規格試験法において指定された時間以外の複数のサンプリング時間を設定した溶出試験などを行う。必要な場合、*in vivo* の生物学的同等性の検討を加えることも考慮する。

このように、主要な製品特性について、多面的に評価することを考慮し、規格適合の再現性と設計品質に顕著な変化がないことについて慎重に判定することが、重要と考えられる。また、変更のリスクの大きさに応じて、定期照査において確認すべき追加試験項目を選択することも考慮し、変更を実施した直後から連続して評価するロット数、あるいは、スキップ試験の計画等を立案し、品質の恒常性が維持されていることを確認することも考慮する。

## 7. GMP における変更管理の手順

GMP における変更管理では、変更による製品品質への影響を評価したうえで、変更前後の品質が適切なものとして維持されていることの確認が必要であり、そのための、品質部門の承認を基本とする組織的な管理体制と手順の設定が要求される。

下記に、GMP における変更管理の手順と留意事項を挙げる。これらは、「医薬品・医薬部

外品（製剤）GMP指針」の「12 変更管理」においても記述されている。

- |  |
|--|
| <p>12.10 苦情、回収等に起因する変更のほか、法令の規定等に起因する変更についても変更管理の対象とすること。</p> <p>12.11 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項の規定に基づき作成する変更管理の手順に関する文書(以下「変更管理手順書」という。)において対象とする変更には、品質管理監督システム、原料及び資材(供給者の変更を含む。)、規格、製造方法、試験検査の方法並びに構造設備(関連するソフトウェアを含む。)に係る変更を含めること。</p> <p>12.12 変更は、適切な部署が起案及び照査を行い、品質部門の承認を受けるものとする。</p> <p>12.13 変更管理手順書には、以下の事項が含まれていること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1号の評価においては、再バリデーションを行う必要性、変更を正当化するために必要な追加試験検査の必要性、一部変更承認申請の必要性についての評価を含むこと。</li> <li>2) 変更後の製品品質の評価方法(加速安定性試験や安定性監視測定プログラム等を含む)及び評価基準を変更の前にあらかじめ定めること。</li> <li>3) 変更に関連する文書の改訂及び職員の教育訓練の方法を変更の前にあらかじめ定め、かつ文書の改訂及び教育訓練を確実に実施すること。</li> <li>4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第2号のその他所要の措置として、規格及び試験検査方法、有効期間又は使用期限及び表示を改める必要性の有無について、変更の前にあらかじめ決定しておくこと。</li> </ol> <p>12.14 変更の実施後、変更の下で製造又は試験検査を行った最初の複数のロットについて評価を行うこと。</p> |
|--|

変更管理の手順は、製造業者のGMP組織体制のもとで規定され文書化される必要がある。それぞれの組織に応じて、手順が規定されるべきであるが、変更管理の手順としての基本事項は、①すべての変更はその妥当性が品質部門により承認され、②記録されることである。

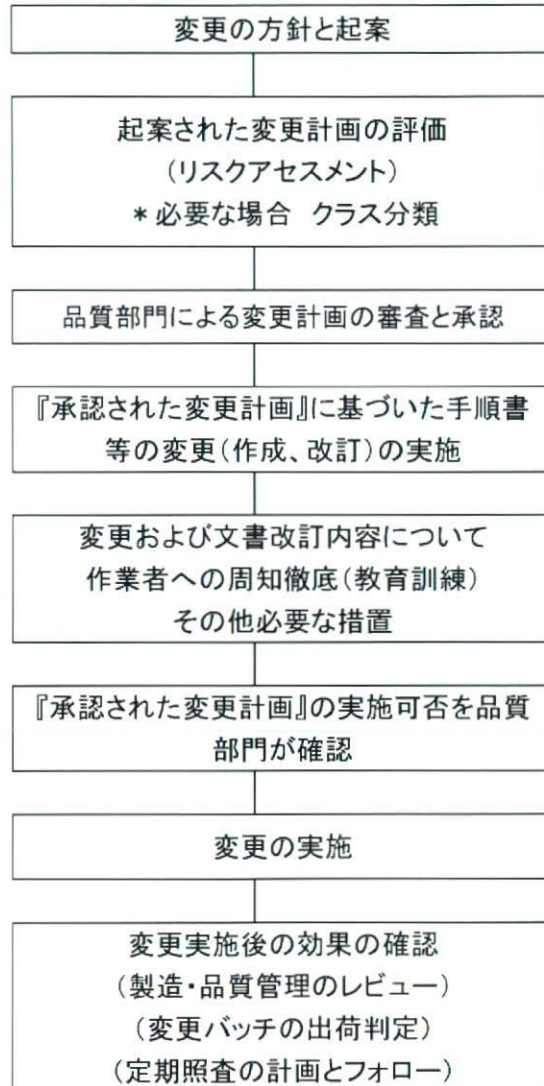
品質部門に変更管理の承認権限を付与するとともに、あらかじめ変更管理の責任者及び担当者を指名する。

組織内における適切な部門が、変更の起案を行い、起案された変更は、当該変更の必要性、妥当性、製品の品質への影響等が評価される。評価の結果に基づく変更について、品質部門の承認により実施することができる。手順書等の改訂変更が的確に実施され、作業員への教育訓練その他必要な措置が成され、変更後の作業の実施となる。こうした一連の措置は記録し、保管する。基本的な手順の例を下記に示した。

なお、変更管理の運用は、リスクマネジメントのひとつの形態として多面的な視点を取

り入れることを考慮し、責任者及び複数人の担当者による「変更管理事務局」、「変更管理委員会」というような組織で実施されてもよい。

GMP における変更管理の手順の例



8. 変更に関する文書管理の一般要求事項

変更は、通常、文書化された事項が対象となることから、当該変更の実施においては、あらかじめ定められた変更の手順に基づき文書が変更され、権限を有する者に承認されていることが必須である。

変更内容は、すべて記録し管理することが必要である。リスク評価に関する文書は、変更の妥当性を示すために有用なものであり、変更管理の手順のもとで保管されることが望

ましい。

GMPに基づき実施したすべての変更管理結果は、一変申請等の承認の取扱いの結果とあわせリスト化され、年次報告書に記載される手順をもつことが望ましい。これは、変更管理の手順が適切に運用されていることを示す有効な手段となる。

## 9. 製造業者と製造販売業者の連携

変更の実行者は製造業者であるが、医薬品の品質を恒常的に維持していくためには製造業者と製造販売業者との適切な連携が必要不可欠である。本章では、変更の際に必要な製造業者と製造販売業者との連携について取り上げる。

### 9. 1 変更管理の扱い

平成 17 年の薬事法の改正に伴い変更管理が GMP の要件とされた。また、「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)においては、製造販売業者が行うべき製造業者の管理監督項目の 1 つとして変更管理(第 7 条第 5 号及び第 10 条第 3 項)が要件となっており、製造販売業者は製造業者と連携して変更管理に対して適切に関与する必要がある。

### 9. 2 変更連絡

製造販売業者が製造業者に開示している技術情報(研究開発情報等)は限定的である可能性が高いため、変更の可否を製造業者のみで判断することはリスクが非常に高い。製造業者は、品質に影響を及ぼす可能性のある変更に関しては、可能性の大きさに拘わらずすべての変更について当該品目の製造販売業者に連絡することが基本である。しかしながら、製造業者で取り扱われる変更管理の対象は、製造販売品目に「直接的に関係する対象」から「全く関係しない対象」までと非常に広範囲なものであり、製造所におけるすべての変更について、製造販売業者が逐一当該品目の品質への影響を判断して可否を決定することには、合理性を欠く側面がある。そのため、製造販売業者は、製造業者に対して連絡すべき変更に関する考え方を十分に説明する必要がある。変更連絡に関するクラス分類や連絡方法等及びその事例等を製造業者に提示することは適切な変更連絡を行うための有効な手段である。

### 9. 3 情報の連携

一般的には、製造販売業者は、医薬品の研究開発に関する技術情報を保持している反面、製造現場から得られる技術情報を十分に把握しているとは言えない状況にある。一方、製造業者は、研究開発における技術情報に関しては限定的な情報しか入手できない場合が多い反面、実際の製造現場から得られる技術情報を蓄積することができる。このような状況から、変更を計画する場合、変更が製品の品質に及ぼす影響の大きさを評価できるように、製造販売業者は、必要に応じて当該医薬品の研究開発に関する情報を製造業者に伝達し、製造業者等における評価が漏れなく適切に実施できるようにサポートすべきである。一方、製造業者は、製造現場(実生産)を最も熟知している者として、製造販売業者に対して実

生産に係わる種々の技術的な情報・経験等を適切に伝達すべきである。

したがって、「6. 2 リスクアセスメントと変更のクラス分け」および「6. 3 変更の品質への影響評価」を適切に実施するためには、製造販売業者および製造業者が保有する情報を両者が適切に開示・連携することが必要不可欠であることを強く認識すべきである。

#### 9. 4 他の製造業者等との連携

医薬品の製造に複数の製造業者が関わっている場合、ある製造業者での変更が次工程を行う製造業者（以下、「次製造業者」という）の工程等に影響を及ぼす可能性がある。そのため、製造販売業者は、変更を行う製造業者との連携だけでなく、次製造業者に対して変更の内容や時期等を事前に連絡する必要がある。当然、品質評価が必要な変更や設備投資にかかるような変更に関しては、計画段階から次製造業者との連携を適切に実施することが必要である。

## Guideline for Change Control System

### 1. Purpose

A stable supply of drug products with appropriate quality is the mission of drug manufacturers and marketing approval holders. Approval matters for marketing approval which are legal requirements for appropriate manufacturing and quality control of an approved drug product contain manufacturing methods and control measure/control values etc. of manufacturing processes, but the contents are based on the limited information obtained during drug development stages before the product application was made. Knowledge of the manufacturing process and product quality will be accumulated over the period of manufacture after the acquisition of approval until the day of marketing termination. Therefore, it would clearly be useful to apply this information and strive to optimize the manufacturing process and raise the levels of manufacturing and quality control, in association with progress in scientific technology, to achieve continuous improvement of matters related to product quality. However, these actions are regarded as “Change” in GMP, which is required for appropriate control from the aspects of quality assurance and a stable supply of drug products. This is defined as “Change Control” in GMP.

This guideline is intended to present basic principles on and matters to be considered when implementing a Change Control system.

### 2. Scope

This guideline should be applied to any changes related to GMP that occur during the period from the acquisition of approval for a drug product until the day of termination of the marketing of the product.

### 3. Definition of Change Control

#### 3. 1 Specification in GMP Ordinance

In Article 14, Change Control, of the “Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-Drugs” (GMP Ordinance) , it is specified in the following manner:

GMP Ordinance (Change Control) Article 14

The manufacturer, etc. shall, in case where any change will be made in the manufacturing procedure, etc. which could affect the quality of the products, have the person designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc.

(1)To evaluate effects on the quality of the products due to such change, to be approved by the quality department with respect to the change being made based on the results of the evaluation, and to establish and maintain records of the evaluation and approval, and

(2)To revise relevant documents, to train the personnel and to take other necessary action in case where any change is made upon approval of the quality department specified in the provision of preceding Item(1).

### 3. 2 Changes and Change Control in this Guideline

In this Guideline, “change” shall mean changes of buildings and facilities, procedures, or methods for processing, manufacturing control and quality control in a plant, namely, the changes in items specified in accordance with the GMP.

Change Control is a series of steps for maintaining a continuous supply of products of proper quality, at the time of implementing a change, by evaluating effects on the quality of the products due to the change and by providing training on appropriately revised procedures. Change Control usually requires changes in documents to be prepared in accordance with the GMP, which must be carried out systematically and continually; this changing of documents is a management element of the GMP system. That is, in this series of actions, not only optimization of manufacturing processes, streamlining and efficiency improvement of the system of manufacturing control procedures, but also establishing the GMP system, changes and control of standards and procedures used for the maintenance of actions become targets of the change control.

These guidelines, therefore, address all of the changes as Change Control, but do not address Partial Change Application or Minor Change Notifications of Approved Matters which are controlled by the Pharmaceutical Affairs Law depending on the existence or non-existence of the description in Drug Approval Letter or Drug Approval Documents

### 3. 3 Change Control during Development Stages

In “Guidelines for Quality Risk Management”, Ministerial Notification No.0901004 by the Director, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MLHW, dated September 1, 2006, the life-cycle of a drug is defined as the entire process of a product’s lifespan extending from the early development stage through marketing to the termination of manufacturing/marketing. During the development stage, changes are frequently imposed based on the information obtained

in various studies, with the intent of establishing optimal methods for manufacturing control and quality control which will be used for post-marketing of the drug product. These changes should be handled more flexibly in comparison to post-marketing products, but should be controlled appropriately because it is an important stage, for the establishment of product quality, and for verifying the basis of establishing quality specifications for marketing of the product and the consistency of developments and it will provide useful information for the study of Change Control of post-marketing products.

These guidelines target Change Control related to post-marketing products, and are not intended to be applied directly to Change Control of drugs in development stages. However, proper application of these guidelines to products under development is allowed.

#### 4. Cause of Change

In order to maintain a continuous, stable supply of a drug product of appropriate quality during the period from the initial marketing process stage, after validation and approval acquisition, to the termination of manufacturing/marketing, i.e., during the life-cycle of a drug, it is required that Change Control be implemented where necessary due to the following conditions and causes:

- (1) When accumulation of data on the repeatability of the manufacturing process and quality in the transition stage from validation to commercial production is started. In some cases, minor adjustment of procedures etc., within the scope of approval, may become necessary after implementing initial deviation control and correction.
- (2) When there is a plan to improve quality control and streamline production by enhancing the stability of the process using periodic reviews of process control, trend analysis of control requirements and correction of deviation. In addition, it may occasionally become necessary to take actions to increase or decrease production scales following changes in market demands or in equipment/instruments.
- (3) When a study is conducted for improvement of drug formulations, process streamlining, technology innovation, equipment renewal or contract manufacturing, reflecting progress in scientific technology and the transition of medical practices.
- (4) When changes of manufacturing scale or contract manufacturing become inevitable for a drug product under conditions in which the termination of manufacturing/marketing is considered to be due to the transition to new drug products and/or new medical practices in the field of medical treatment, for



which the product is approved for use, and the production amount decreases.

Needless to say, changes in manufacturing scale, changes in raw materials and other materials, and renewal of equipment, which may be considered over the entire aforementioned period, are subjects of Change Control. Furthermore, corrective actions in Deviation Control, preventive actions based on causal investigations, and actions for improvement of unexpected fluctuations with the information obtained through periodic review and trend analysis, etc. are recommended as a measure for stabilizing the process and quality in order to maintain a continuous supply of drug products of appropriate quality. Furthermore, these actions are considered to be taken rather voluntarily and actively. At the time of these actions, improvement or updating of the manufacturing process or testing methods may be implemented reflecting the latest technological innovations.

#### 5. Product Quality and Change

For product manufacture, it is required that manufactured products consistently meet the specifications under appropriate manufacturing control in order to insure quality exceeding a certain level, based on the manufacturing methods at the time of approval. Targeted use of each drug product and the quality suited for use are established through evaluations in clinical studies etc. during development stages. Therefore, when evaluating the impact of a change on quality, it is necessary to sufficiently consider the quality established during the development stage and the targeted function.

Quality, specification and testing method are defined as follows:

##### Quality

● *The suitability of either a drug substance or drug product for its intended use. This term includes such attributes as the identity, strength, and purity.* “

“Guideline for SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS:CHEMICAL SUBSTANCES” , Ministerial Notification No.568 by Director, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, MLHW, dated May 1, 2001 (Q6A)

● *The degree to which a set of inherent properties of a product, system or process fulfills requirements* “Guidelines for Quality Risk Management”, Ministerial Notification No.0901004 by Director, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MLHW, dated September 1, 2006, (Q9)

Specification and testing method

- *A list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described. It establishes the set of criteria to which a drug substance or drug product should conform to be considered acceptable for its intended use. "Guidelines for Specifications and Testing Methods of New Drug Products", Ministerial Notification No.568 by Director, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, MLHW, dated May 1, 2001 (Q6A)*
- *"Conformance to specifications" means that the drug substance and / or drug product, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria. "Guidelines for Specifications and Testing Methods of New Drug Products", Ministerial Notification No.568 by Director, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, MLHW, dated May 1, 2001 (Q6A)*

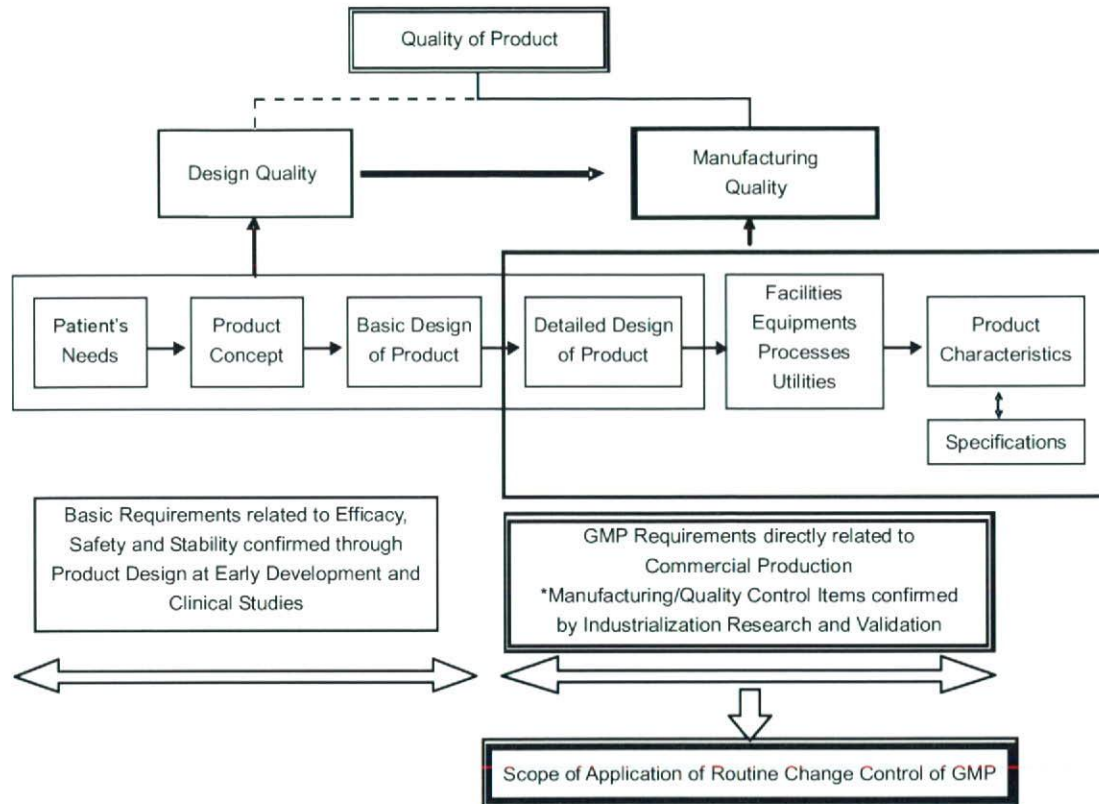
As is mentioned in the Guidelines for Specifications and Testing Methods of New Drug Products", Ministerial Notification No.568 by Director, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, MLHW, dated May 1, 2001 (Q6A), the quality of drug substances and drug products is decided based on design, development, in-process control, GMP control and validation of the manufacturing process, as well as on specifications established during the period starting from development until actual production.

Furthermore, the specification is one of the measures of control of drug substances and drug products for securing product quality and consistency. Therefore, it is said that each item of the specifications should be selected for the confirmation of appropriateness of quality rather than widely demonstrating the characteristics of drug substances and drug products, focusing on characteristics that are useful for securing the safety and efficacy of these substances and products.

The specification should be established as a result of thorough analysis of product characteristics based on experience and data accumulated during the development stages of new drug substances or new drug products. Its appropriateness should be verified based on relevant data obtained during the development stages, standards specified in the Japanese Pharmacopoeia, test data of the lots of drug substances and drug products used in toxicity tests and clinical studies, and results of accelerated and long-term stability tests. Furthermore, these guidelines also emphasize the necessity of reviewing the initially-approved specifications and testing methods and judgment criteria at an appropriate time after starting actual production of the drug substance or drug products when considerable experience and more data are obtained because data that can be used at the time of approval application are limited.

When considering which element is important for securing product quality, it is advised to consider quality after dividing it into two categories, i.e. manufacturing

quality and design quality, as was done in the Japanese Industrial Standards (JIS) Z8101. Concerning the relationships among product quality, manufacturing quality and design quality, the concept can be expressed as shown in the following diagram.



Design quality is a product's characteristics, basic requirements of which are certified efficacy and stability proven in clinical studies etc., from the aspects the of "to the which extent a specific product includes the desires of patients and medical practices". Manufacturing quality can be understood as a product's characteristics realized during the manufacturing process in a manner that satisfies design quality. In contrast, approved specification is the representative selected from the items that embody product quality, and from characteristics that specify the allowable limits. These differences should be realized again.

The point of manufacturing quality is "how correctly the design quality is materialized, and materialized repeatedly", and manufacturing quality manifests repeatedly in a respective lot among produced lots as a characteristic that has a certain level of dispersion and fluctuation. In commercial manufacturing, stable, and accurate repeatability of quality is important. Because it is difficult to confirm the characteristics and function of an individual product during use,, pharmaceutical manufacturers are required to control product quality during the

manufacturing stage in compliance with the GMP, and to provide controlled products.

When a product's quality is divided into design quality and manufacturing quality that related to manufacturing quality becomes the target of Change Control in the GMP. At that time, in order to assess the impact of a change on quality and the validity of that change, the impact on design quality obtained during the development stage, i.e., the quality suited for the targeted use, should also be considered. It is a principle that basic design quality does not change before versus after the change in its target use and use method. Therefore, the quality of a product after the change should be evaluated cautiously, taking the design quality into consideration. Non-voluntary changes in design quality should be avoided, i.e. change should be evaluated cautiously for whether it is suitable for the targeted product use prior to implementation of the change.

In evaluating the impact on quality, at least, verification of compliance with approved specifications is required, but when there is concern that the potential impact on design quality, multi-faceted evaluation and analysis should be considered not only for specifications and testing methods but also for product characteristics appropriately related to the design quality according to the content of the change or the product characteristics.

In order to perform appropriate change control in the GMP, therefore, it is necessary to accumulate and maintain technology information related to design quality which is the background of product quality assurance. The scope and document form of this information should be defined in accordance with the characteristics of individual products, based on the results of technology transfer of not only manufacturers who are entities implementing the GMP but also marketing approval holders or on others.

## 6. Risk Management for Changes

With Change Control, appropriate risk management should be implemented in consideration of technology documents related to design quality, understanding of processes and actual results of manufacturing quality and the latest manufacturing science, extending from the drafting and policy decision stage of an individual change to the effectiveness confirmation of that change and product release.

At that time, the impact of the change on product quality should be assessed sufficiently. More specifically, the following must be confirmed: the degree of the impact on the appropriateness of targeted product use and the quality permissible for provision to the market as a product suited for the targeted use which is maintained even after the change.

“Risk” means a deviation from the established or expected results, and when evaluating the degree of impact, it is required that the impact be recognized as clearly