

医薬品品質システムに関するアンケート

記載例を参考に、以下の項目にお答えください。

大項目	連番	質問	記載例	記載欄	
基本事項	1	調査機関名	●●県		
	2	GMP調査部門に属する者はPIC/Sを知っているか。 1:全員が熟知している。 2:全員が概要を知っている。 3:全員が名前を知っている。 4:一部の者が熟知している。 5:一部の者が概要を知っている。 6:一部の者が名前を知っている。 7:全員知らない。	5		
品質管理監督システム基準書	3	品質管理監督システム基準書(以下、単に「基準書」とする。)を作成しているか。 1:はい 2:いいえ	1		
組織等	4	基準書等により、GMP調査に係る一連の過程と相談業務とを区別して規定しているか。 1:はい 2:いいえ	2		
	5	GMPに係る個別の相談業務を匿名化したうえで、業界全体に周知するような取組みを実施しているか。 1:はい 2:いいえ	2		
	6	調査権者及び調査部門長は誰か。	調査権者:知事 調査部門長:業務課長		
	7	調査権者及び調査部門長の責任、権限及び指示命令系統は明確に規定され、文書化されているか。 1:はい 2:いいえ	1		
	8	調査部門の組織図を基準書等に規定しているか。 1:はい 2:いいえ	1		
	9	調査部門の構成員の個々の業務が文書化されているか? 1:はい 2:いいえ	2		
	10	教育訓練を定期的に評価しているか。 1:はい 2:いいえ	2		
	11	調査結果報告書や自己点検結果等を通じ、GMP調査品質管理監督システムを定期的に確認しているか。 1:はい 2:いいえ	1		
	文書及び記録の管理	12	文書及び記録(業者からの改善報告等を含む。)の管理に関する手順を作成しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
		13	基準書等の文書の発行時、改訂時の決裁権者は規定されているか。 1:はい 2:いいえ	1	
		14	基準書等の文書の配布先管理及び改訂管理を規定しているか。 1:はい 2:いいえ	2	
15		文書及び記録の保管期間は何年か。(詳細を記入)	文書は改訂から5年、 記録は生物由来製品に係るものは15年、その他は5年		
16		記録及び調査資料の取扱いについて規定しているか。 1:はい 2:いいえ	1		
調査手順		17	書面調査を適用する基準を規定しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	18	調査部門にて監視計画を作成し、それに従って監視を実施しているか。 1:はい 2:いいえ	1		
	19	GMP調査の実施に関する手順を作成しているか。 1:はい 2:いいえ	1		
	20	基準書及び調査に使用する様式(ワークシート、チェックリスト等)及び参考データは適切に更新され、それらを必要とする者が使用できる状態か。 1:はい 2:いいえ	1		
	21	複数名で調査を実施する際は主任(責任者)を明確にしているか。 1:はい 2:いいえ	1		
	22	調査実施責任者が調査結果報告書を作成し、調査に参加した調査実施者全ての同意(記名捺印・署名等)を得ているか。 1:はい 2:いいえ	2		
	23	調査結果報告書の様式を基準書等に規定しているか。 1:はい 2:いいえ	1		
	24	調査報告書の交付相手は、製造管理者又は代表取締役、或いは工場長か。 1:はい 2:いいえ	1		
	25	調査に関与した全ての調査実施者が、指摘に対する改善措置及び当該製造所のGMP適合状況の評価に参加しているか。 1:はい 2:いいえ	2		
	調査資源	26	調査実施者として実務を行うにあたり必要な教育訓練の時間数、及び資格は規定されているか。 1:はい(規定を記載) 2:いいえ	1(3日以上の教育訓練修了者)	
27		コンピュータ化されたシステム等に関する研修を実施しているか。 1:はい 2:いいえ	2		
28		教育訓練に関する手順を作成しているか。 1:はい 2:いいえ	1		
29		教育訓練の記録を保管しているか。 1:はい 2:いいえ	1		

自己点検	30	自己点検を実施しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	31	34で「1」と答えた場合、過去5年間の実施状況は？	平成19年度以降、毎年度末に実施	
	32	自己点検の結果及び改善措置を照査しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	33	自己点検を実施する者は誰か。(役職、資格等)	係長級の者から毎年指定	
	34	自己点検の記録は何年間保管するか。	5年	
業務品質の改善及び是正処置、予防措置	35	調査権者は、GMP調査品質管理監督システムに係る活動について、具体的な品質指標(事務処理期間の設定等)を確立しているか。 1:はい 2:いいえ	2	
	36	39で「1」と答えた場合、品質指標を照査しているか。 1:はい 2:いいえ	—	
	37	調査権者は、自己点検及び外部監査により指摘された事項について原因を究明する手順を基準書等に規定し、運用しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	38	41で「1」と答えた場合、その手順には、GMP調査に係る苦情等の原因究明の過程で発生した改善措置に関する事項も含まれるか。 1:はい 2:いいえ	1	
	39	業務の改善及び予防措置の評価について規定しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	40	業務の改善及び予防措置の記録は何年間保管するか。 1:はい 2:いいえ	1	
	苦情	41	製造業者等からの苦情に関する手順を作成しているか。 1:はい 2:いいえ	1
42		苦情の記録は何年間保管するか。	5年	
許可及びGMP証明の発行及び取り消し	43	行政処分に関する手順を作成しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	44	GMP調査時に重篤な指摘があった場合の許可或いはGMP証明の手続きに対して取る措置に関する手順を作成しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	45	許可申請及びGMP証明の申請を受理した際には、適時評価し、且つ事務処理期間内に結果を判定しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	46	GMP適合性調査の結果は、行政不服申し立ての対象として規定しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	47	許可権者と調査権者が異なる場合、上記を達成するために、調査権者は許可権者との連携に係る手順を作成し、運用しているか。 1:はい 2:いいえ	2	
医薬品の品質不良が疑われる場合の処置と即時警告体制	48	医薬品の品質不良が疑われる報告を受理した場合の処理に関する手順を作成しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	49	医薬品の品質不良が疑われる報告を受理した場合、関連機関等に情報を即時周知する手順を作成し、運用しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	50	製造販売業者から回収に係る報告を受理した際は、速やかに厚生労働省に報告しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	51	品質情報を入手した際に措置を実施し、関連機関等に周知徹底する部署が調査権者の一部ではない場合、調査権者は、上記業務を実施するために当該担当部署と連携する手順を作成し、運用しているか。 1:はい 2:いいえ	2	
収去における公的医薬品管理試験施設との連携	52	必要に応じ、衛生研究所等検査機関と連携しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
	53	収去等におけるサンプリングに関する手順を作成しているか。 1:はい 2:いいえ	1	
委託及び評価	54	調査権者は、自身が責任を持つGMP調査業務を委託する場合があるか。 1:はい 2:いいえ	2	
	55	58で「1」と答えた場合、委託した業務に関する責任は調査権者にあることを基準書等に規定しているか。 1:はい 2:いいえ	—	
	56	58で「1」と答えた場合、専門的な技術能力によりGMP調査業務を補佐或いは助言する業務を委託された者(以下、「受託者」とする。)が所属する調査チームは、調査実施責任者が主導しているか。 1:はい 2:いいえ	—	
	57	58で「1」と答えた場合、受託者は、基準書等による拘束を受けるか。 1:はい 2:いいえ	—	
	58	58で「1」と答えた場合、調査権者は、受託者との間に委託契約を締結しているか。 1:はい 2:いいえ	—	
	59	58で「1」と答えた場合、受託者(組織を含む。)は、商業的又は金銭的圧力による影響を受けないか。また、受託者は利害関係を避け、社会通念上の倫理を尊重しているか。 1:はい 2:いいえ	—	
	60	58で「1」と答えた場合、受託者が適切な資格、経験を持ち、調査対象となる組織から独立していることを確認しているか。 1:はい 2:いいえ	—	
公表	61	適合性調査台帳及び調査記録は、情報公開の対象となっているか。 1:はい 2:いいえ	1	

続いて、下部「調査施設等詳細」タブをクリックし、貴部門の現状を記載してください。

調査施設等詳細に関するアンケート

以下1. 及び2. の表を埋めてください。記載方法及び記載例はそれぞれの表の下にあります。

1. GMP調査実施状況(平成21年4月1日～平成21年12月31日)							
区分	GMP調査対象施設数	調査件数		実地調査	実地調査	実地調査	実地調査
		実地 ^{※1}	書面 ^{※2}	日数 ^{※3}	人日 ^{※4}	頻度 ^{※5}	最多パターン ^{※6}
生物学的 製剤等							日× 人
放射性							日× 人
無菌							日× 人
一般							日× 人
保管							日× 人
試験							日× 人

平成22年1月1日現在

※1) 実地調査した件数を記入すること。1回で複数の申請(原薬製造施設の調査申請等の場合)分を兼ねた調査を実施した場合は、1件とする。

※2) 書面調査の件数を記入すること。複数の申請に係る調査に関する考え方は※1)に同じ。

※3) 実地調査に要した実の日数

※4) 個々の調査に要した日数と調査者の人数を掛けたものの合計。

※5) 1施設に対して次回調査までにかかる平均年数。例えば、「2年」と記入した場合、おおよそ2年に1回調査することを指す。

※6) 各区分に対して、調査期間中最も多かった組み合わせの調査日数及び調査者数。フル査察(全システムから品目まで調査)について回答のこと(期間内にフル査察を実施していない場合はそれ以外の調査に係る最多パターンを赤字で記入)。

↓<記載例>↓								
区分	GMP調査対象施設数	調査件数		実地	実地	実地	実地調査	
		実地	書面	調査日数	調査人日	調査頻度	最多パターン	
生物学的 製剤	0	0	0	0	0	0	0日×	0人
放射性	0	0	0	0	0	0	0日×	0人
無菌	9	6	1	16	59	1.5年	3日×	3人
一般	31	17	25	33	95	2年	2日×	3人
保管	28	26	2	29	76	4年	1日×	2人
試験	7	2	5	2	6	3年	1日×	3人

2. 調査実施者構成(平成21年4月～12月に調査に参加した者) <調査実施者が10人以上の場合は欄を追加してください。>							
	所属又は主担当※7	委託※8	GMP経験年数※9	兼務業務※10	資格※11	研修受講状況※12	調査参加回数※
No.1							
No.2							
No.3							
No.4							
No.5							
No.6							
No.7							
No.8							
No.9							
No.10							

※7) 出先等に勤務の場合はその勤務先(保健所、衛生研究所等)を記入すること。薬務主管課に所属する場合は、GMP調査他その者が主に行う業務を明確に記入すること。

※8) 薬務主管課以外の者がGMP調査実施者である場合、文書を交わし正式に業務を委託している場合は1、品質管理監督システムに取り込んでいる場合は2、1及び2に該当しない場合は3を記入すること(薬務主管課所属の者には記入不要)。

※9) 主担当者の場合以外に、保健所等にてGMP調査を実施する機会がある場合もカウントする。

※10) 「所属又は主担当」欄に記入した以外に、GMP調査以外の業務を兼務している場合は以下のとおり記入すること。下記1～4に該当しない場合は、具体的な内容を記入すること。

- 1: 医薬品・医療機器・医薬部外品・化粧品製造／製造販売業の審査業務
- 2: 医薬品・医療機器・医薬部外品・化粧品製造／製造販売業新規・許可更新調査
- 3: QMS調査
- 4: 医薬部外品(GMP対象外)・化粧品の通常調査

※11) 薬剤師等の資格を記入すること。

※12) 国立保健医療科学院の研修等、まとまった研修に参加している場合、その名称と参加年度を記入すること。

※13) 期間内のGMP調査参加回数を記入すること。

↓ <記載例> ↓							
	所属又は主担当	委託	GMP経験年数	兼務業務	資格	研修受講状況	調査参加回数
No.1	GMP調査		8	3	薬剤師	H12和光	37
No.2	GMP調査		4	3	薬剤師	H20和光	37
No.3	QMS調査		3	2	薬剤師		26
No.4	QMS調査		11		薬剤師	H9和光	33
No.5	QMS調査		1		薬剤師		20
No.6	衛生研究所	3	8	試験検査	薬剤師		5
No.7	衛生研究所	3	5	試験検査	薬剤師		5
No.8	衛生研究所	3	8	試験検査	薬剤師		4
No.9	衛生研究所	3	3	試験検査	獣医		1
No.10							

上記1.において対象施設数のうち「生物学的製剤等」「放射性」「無菌」「一般」のいずれかの施設数が1以上であった場合、下の「調査内容」タブをクリックし、貴部門の現状を記入してください。該当する施設がない場合、以上でアンケートは終了です。アンケート提出時には、GMP調査結果報告書及びGMP調査計画書を1例選出し、同時にご提出ください。ご協力ありがとうございました。

GMP調査機関の調査内容に関するアンケート

「生物学的製剤等」「放射性」「無菌」「一般(製剤)」「一般(原薬)」の施設に対して平成21年4月1日から平成21年12月31日の間に実施した実地調査のうち、代表的な事例を1施設ずつ選び、その調査内容について記入してください。該当する施設がない場合、記入の必要はありません。

項目	説明	例	生物学的製剤等
調査(査察)の概要	◎原薬、バイテク原薬、固形製剤、無菌製剤等の別を記載。 ◎新規又は一変承認にかかる調査か、定期調査か、立入調査か等の別を記載 ◎前回調査からの経過期間、当該製造所への立入頻度等の情報を記載。	原薬製造所の後発新規申請にかかる調査 (製造所へはおおよそ年1回の頻度で調査を実施している)	
調査時期	例: 2008年1Q等、四半期単位で記載。直近の調査について記載。	2007、4Q	
調査期間(日)		4日	
調査員数(人)		2人	
調査員の概要	(新人、ベテラン(〇〇分野の専門家))	ベテラン1名、試験専門員1名	
調査対象システムの決定方法 A: 前回の調査結果を基に決定 B: 業者のヒアリングを実施し決定 C: その他(詳細を記入)	複数回答可	A及びB	
プラントツアー/ラボツアー/書類審査にかけた時間の割合	合計が100になるように比率を記載	40/10/50	
ツアー中の特別な確認事項 選択肢から〇で記載 ×: 該当なし	(1)実作業を確認した (2)デモンストレーションを実施させた (3)製造をしていない状況であった	○	
1. バリデーション A: 十分確認した B: 確認した C: 確認しなかった ×: 該当なし	(1)プロセスバリデーション (2)コンピュータ化システムバリデーション (3)分析法のバリデーション	A C B	
1-(1)プロセスバリデーションの確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認 (4)確認していない	○	
1-(2)コンピュータ化システムバリデーションの確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認 (4)確認していない	○	
1-(3)分析法のバリデーションの確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認 (4)確認していない	○	
2. 製造用水の確認方法 選択肢から〇で記載 ×: 該当なし	(1)手順書(フロー図を含む)のみ (2)手順書とモニタリング記録 (3)実際に細かく設備を確認 (4)製造用水設備立ち上げ時のバリデーションも確認した	○	
3. 空調関連の確認 選択肢から〇で記載 ×: 該当なし	(1)手順書(フロー図を含む)のみ (2)手順書とモニタリング記録を確認 (3)実際に空調設備を確認 (4)空調設備立ち上げ時のバリデーションも確認した	○	
4. 防虫防鼠の確認 選択肢から〇で記載 ×: 該当なし	(1)手順書(トラップなどの配置図面)のみ (2)手順書とモニタリング結果を確認 (3)トラップなどの位置を現場で確認	○	
5. 無菌保証の確認 確認したもの〇 ×: 該当なし	(1)オートクレープの滅菌バリデーション (2)培地充填試験 (3)グレードAの管理(更衣、スモークテスト等)	○ ○ ○	
5-(1)オートクレープ滅菌バリデーションの確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認 (4)確認していない	○	
5-(2)培地充填試験の確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認 (4)確認していない	○	
5-(3)グレードAの管理の確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)更衣の適切性を手順書で確認 (3)スモークテストのビデオを確認	○	
6. 技術移管(製造方法) 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし	○	
7. 技術移管(分析方法、規格及び試験方法を含む) 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし	○	
8. 開発レポート(承認申請書の個別資料を含む製造条件等設定根拠) 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし	○	
9. リスクアセスメントの実施方法を記載した手順書 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし	○	
10. 生物由来の原料に関する確認 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)当該原料の購入先管理を確認 (3)該当なし	○	
11. 申請書(当局提出資料)との齟齬確認 選択肢から〇で記載	(1)実施した (2)(簡略査察であったため)実施しなかった (3)実施しなかった	○	
12. 前回指摘事項のフォローアップ 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし	○	
13. 講評のやり方 A: 十分実施 B: 不十分	(1)指導内容に関する説明 (2)講評に対する製造所側からの意見・説明を聞いたか	A A	
コメント等ありましたらご記入ください			

アンケートは以上です。
アンケート提出時には、GMP調査結果報告書及びGMP調査計画書を1例選出し、同時にご提出ください。
ご協力ありがとうございました。

添付資料8

PIC/S GMPガイドのリスト

PIC/S GMP Guide	
英語名	日本語名
PIC/S GMP Guide	PIC/S GMP ガイド
PIC/S GMP Guide (Introduction)	PIC/S GMP ガイド(序論)
PIC/S GMP Guide (Part I: Basic Requirements for Medicinal Products)	PIC/S GMP ガイド(パートI: 医薬品の必須要件)
PIC/S GMP Guide (Part II: Basic Requirements for Active Pharmaceutical Ingredients)	PIC/S GMP ガイド(パートII: 原薬の必須要件)
PIC/S GMP Guide (Annexes)	PIC/S GMP ガイド(アネックス)
Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products	アネックス1: 無菌医薬品の製造
Annex 2: Manufacture of biological medicinal products for human use	アネックス2: 生物由来医薬品の製造
Annex 3: Manufacture of radiopharmaceuticals	アネックス3: 放射性医薬品の製造
Annex 6: Manufacture of medicinal gases	アネックス6: 医療用ガスの製造
Annex 7: Manufacture of herbal medicinal products	アネックス7: 漢方薬の製造
Annex 8: Sampling of starting and packaging materials	アネックス8: 原料及び最終製品のサンプリング
Annex 9: Manufacture of liquids, creams and ointments	アネックス9: 液剤、クリーム(乳化)剤、軟膏の製造
Annex 10: Manufacture of pressurised metered dose aerosol preparations for inhalation	アネックス10: 吸入剤(エアゾール剤)の製造
Annex 11: Computerised systems	アネックス11: コンピューターシステム
Annex 12: Use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products	アネックス12: 医薬品製造での放射線の使用について
Annex 13: Manufacture of investigational medicinal products	アネックス13: 治験薬の製造
Annex 14: Manufacture of products derived from human blood or human plasma	アネックス14: 人由来の血液、プラズマから製造する医薬品の製造
Annex 15: Qualification and validation	アネックス15: クオリフィケーション及びバリデーション
Annex 16: [Qualified person and batch release]	アネックス16: クオリファイドパーソン及び出荷判定
Annex 17: Parametric release	アネックス17: パラメトリックリリース
Annex 18: [GMP Guide for active pharmaceutical ingredients]	アネックス18: 原薬のGMPガイド
Annex 19: Reference and retention samples	アネックス19: 参考品
Annex 20: Quality risk management	アネックス20: 品質のリスク管理

Recommendations	
英語名	日本語名
PIC/S GMP Guide for Blood Establishments	血液施設のためのPIC/S GMP ガイド
Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments	医療施設での医薬品調整における品質管理ガイド
Guidance on Parametric Release	パラメトリックリリースのガイダンス
Validation Master Plan Installation and Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation	バリデーションマスタープラン、IQ、OQ及び非無菌医薬品のプロセスバリデーション、洗浄バリデーション
Validation of Aseptic Process	無菌製造法に係るバリデーション
PIC/S Guide to Inspections of Source Plasma Establishments and Plasma Warehouses (Inspection Guide)	プラズマ施設及び保管施設のためのPIC/S査察ガイド
Good Practices for Computerised Systems in Regulated GXP Environments	規制されたGXP環境でのコンピューターシステムの管理
Recommendation on Sterility Testing	無菌試験での推奨
Isolators Used for Aseptic Processing and Sterility Testing	無菌製造及び無菌試験でのアイソレーターの使用について
Technical Interpretation of Revised Annex 1 to PIC/S GMP Guide	アネックス1: PIC/S GMP1ガイド(改定)の解釈

厚生労働科学研究費補助金（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）
平成 21 年度 研究分担報告書
経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 四方田 千佳子

研究要旨 平成 20 年度の厚生労働科学研究 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究 において作成した経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案及び Q&A（案）について、それぞれの改訂案を作成した。主な改訂点は、Q&A に、変更水準の変更項目に該当する変更例を示す別表を作成し、成分の物性、製造場所の変更内容を明確化した。

溶出試験器の GMP における機械的校正手法については、FDA の CGMP における機械的校正についてのガイダンスが、2010 年 1 月に発出された。そこで、このドラフト案につき、我が国での機器校正の実情を踏まえながら妥当性を検討した。今後、我が国におけるガイドライン発出を検討する必要がある。

（1）経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案の確定

研究協力者：

逸見 裕之	厚生労働省監視指導課麻薬対策課
永井 宏忠	厚生労働省監視指導課麻薬対策課
青柳 伸男	医薬品医療機器総合機構
檜山 行雄	国立医薬品食品衛生研究所
小崎 雅人	興和(株)
篠崎 寛	バイエル薬品(株)
高橋 嘉輝	沢井製薬(株)
谷口 和也	東和薬品(株)
濱浦 健司	第一三共(株)
村主 教行	塩野義製薬(株)

A. 研究目的

厚生労働科学研究 医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質の確保のあり方に関する研究（2001 - 2004 年）において、「経口固形製剤（通常製剤及び腸溶性製剤）の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン案」、「経口固形製剤（徐放性製剤）の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン案」及びそれらの Q&A（案）が作成された。このうち「経口固形製剤（通常製剤及び腸溶性製剤）の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン案」及びその Q&A（案）は、医薬品研究（35 巻、pp. 295-317、2004 年）にも発表されている。その後、薬事法改正（2005 年 4 月施行）により、承認書に具体的な製法が記載されるようになり、また、GMP 適

合が承認要件となった。さらには、医薬品の製法に関する ICH ガイドライン、ICH Q8（製剤開発に関するガイドライン）及び ICH Q9（品質リスクマネジメントに関するガイドライン）が 2006 年 9 月に厚生労働省医薬食品局から通知され、ICH Q10（医薬品品質システム）の策定プロセスが 2008 年 6 月にステップ 4 に至っている。このような医薬品の製法に関わるレギュレーションの状況変化を踏まえて、本研究が平成 20 年度から開始され、前ガイドライン案、前 Q&A 案の改訂を行った。

B. 研究方法

平成 21 年 10 月 23 日に第 1 回班会議、平成 22 年 3 月 9 日に第 2 回班会議を行い、前年度に改訂したガイドライン案について討議した。指針の内容が承認審査に関わるものもあるので、第 2 回班会議には、厚生労働省医薬食品局審査管理課も参加した。

上記の班会議での討議に基づき作成した「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針（案）」（以後、指針案 2）及び Q&A（案）（以後、Q&A 案 2）を本年度の報告書の添付資料とする。

C. 研究結果／考察

改訂内容を区別するため、前年度作成した「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針（案）」を、以後、指針案 1 及び Q&A 案 1 とする。

C1. 前年度に作成したガイドライン案、Q&A 案からの主な改訂点

1. 指針案1の別表1、2において、成分の物性を変更したときの変更レベルは、「レベル2」のみとされていた。Q&A案1のQ-11では「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とされていたので、指針案2の別表1、2において成分の物性の変更レベルでレベル1を新たに設定し、「レベル1：品質にほとんど影響を与えない原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更」、「レベル2：品質に影響を与える可能性のある原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更」とした。この改訂に伴いQ&A案も改訂した。Q&A案2のQ-8で、レベル1、2の考え方として「溶出の速やかな医薬品は、原薬の粒度や添加剤のグレードが多少異なっても溶出に与える影響は少なく、明らかに溶出性に影響しないような変更は、レベル1の変更とみなされる。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の変更と相当する。一般的に、添加剤のグレード変更においては、製剤特性に影響を与えないと考えられる賦形剤、着色剤、矯味剤などのグレード変更をレベル1、製剤特性に影響を与えると考えられる崩壊剤、結合剤、滑沢剤などのグレード変更をレベル2とする。」とした。

2. Q&A案1のQ-1で、「指針」という名称にした理由を記載した。ガイドラインは、変更水準、要求される試験、試験結果の判定基準、当局に提出すべき資料を明確に示しており、言わば遵守しなければならない“基準”である。これまでのGMPに関する指針は、すべてが必ずしも遵守しなければならない“基準”とはなっていないので、「指針」という名称が使われたきた。したがって、本指針も「指針」という名称にする。他のGMPに関する指針も含めていずれはガイドライン化する必要がある、本指針も、その際、ガイドラインにする。

3. Q&A案2の巻末に、各変更水準の変更項目に該当する変更例を示す別表を添付した。これらは、例示であって個々の変更では、必ずしもこれらの例示にとらわれない。

製造場所の変更については、自社内での製造場

所の変更をレベル1、他社への製造委託をレベル2とした。Q&A案1のQ-14で、委託製造の変更レベルは一律に「レベル2」としていたが、Q&A案2のQ-11で「装置、製造スケール、SOP、製造環境、管理が同じで、変更内容がレベル1に相当するケースでは、レベル1の試験を適用できる。」とした。また、「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移転した場合も、レベル1の試験を適用できる。」とした。

4. その他、全体的に整合性をとるために、表記の統一・改訂、Q&Aの統廃合を行った。

C2. 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案及びQ&A案の作成

本討議に基づき前年度作成した指針案1及びQ&A案1を改訂し、添付資料「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針（案）」及びQ&A（案）を作成した。

D. 結論／まとめ

平成20年度の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 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究 において作成した経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案及びQ&A（案）について改訂を行い、それぞれの改訂案を作成した。

主な改訂は、成分の物性の変更レベルでレベル1を新たに設定し、「レベル1：品質にほとんど影響を与えない原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更」、「レベル2：品質に影響を与える可能性のある原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更」とした。

Q&A案で、各変更水準の変更項目に該当する変更例を示す別表を作成した。別表において、製造場所の変更については、自社内での製造場所の変更をレベル1、他社への製造委託をレベル2とした。

(2) 溶出試験器の GMP におけるメカニカルキ ャリブレーションの国際動向に向けた検討

A. 研究目的

FDA は、2007 年 10 月に溶出試験器の機械的校正に対するドラフトガイダンスを公開し、90 日以内にパブリックコメントを求めた。その後、2010 年 1 月にガイダンスとして確定した。

今後の我が国の機械的校正の方向性を探ることを目的として、このガイダンスの内容を精査した。

B. 研究方法

FDA の溶出試験器の機械的校正に対するガイダンスを翻訳し、ドラフトからの変更点などを検討した。

C. 研究結果／考察

FDA の CGMP ガイダンス（添付資料 3、添付資料 4（翻訳））では、USP の装置適合性試験の代わりに、機械的校正を適用するのが望ましいとしている。USP の装置適合性試験を用いる場合にも、溶存ガス、振動、ベッセルのサイズなどを更に測定しておく必要があるとしている。USP の装置適合性試験では、FDA よりも溶出試験器のサイズの設定項目が少なく、サイズ等が許容差内であることと、USP 標準錠剤による溶出試験結果が一定の範囲内であることを確認することが要求されている。しかし、FDA ガイダンスのドラフトに多く述べられていたように、USP の標準錠剤は、溶出性が経時的に変化するなどの問題点が多く、FDA は必ずしも信頼性があると評価していない。ガイダンスの中では、PhRMA（米国研究製薬工業協会）の溶出委員会が規格的校正を有効な手段として推奨し、特に、センタリングが大きな影響を及ぼすこと、USP 法以外の脱気方法を用いる場合には、溶存ガス濃度を測定して脱気状態を確認すること、溶存ガスの飽和濃度は 60%未満が推奨されている。その他の、気をつけるべき要因として、装置が自動サンプリング機能を有する場合には、サンプリングノズルの太さ、錠剤やカプセルを

投入する方法、回転バスケット法におけるバスケットの固定方法（バスケットの固定がクリップか O-リングか）、振動、ベッセルの寸法があげられている。特に、振動では、加熱用循環恒温水槽が震源として記載されており、循環水による温度制御に注意を喚起している。

機械的校正の手順書の具体記載は、ガイダンス中には記載されておらず、薬剤評価及び調査センター（CDER）、医薬品分析部（DPA）で適用されている方法（添付資料 5、参考資料 6（和訳））が例として引用されている。DPA の機械的校正の手順書は、1. 目的、2. 範囲・方針、3. 責任、4. 背景、5. 参照、6. 手順、7. 記録、8. 用語集、9. 添付書類 の項目からなる。6. 手順では、装置の設置時、又は部品交換後、下記のような寸法を確認することとされている。容器、バスケット、パドル寸法の寸法は局方に合致していなければならない。これらの試験は 6 カ月毎に、さらに修理や移動を行った後などに実施する。もし、装置が日常的に使用されていないときは、最初の溶出試験を行う前に実行しても良い。

測定項目は以下のようにになっている。（）内に参考に 15 改正日局の規制値を示した。

(1) 回転軸の偏心度 総偏心度 $\leq 1.0\text{mm}$

(15 改正日局：0.5mm 以内)

(2) パドル及びバスケットの回転軸の垂直度

回転軸は垂直から $\leq 0.5^\circ$

(15 改正日局：1°以内)

(3) バスケット偏心度 総偏心度 $\leq 1.0\text{mm}$

(15 改正日局：0.5mm 以内)

(4) 容器の中心度 心だし治具を使用して容器内の中心度を測定する。パドル法では、一つの心だし治具の底部をパドルの回転翼の上部から 2mm 上に取り付け、二つ目の心だし治具の底を回転翼の上部 80mm にクランプで止め、両方の測定子が容器の壁に対して同一方向となるようにする。パドルの回転翼が容器の底より約 2.5cm 上になるように、注意深く回転軸と心だし治具を容器の中へ下げる。回転軸をゆっくり手動で

回して、両方の中心度をチェックする。もし、容器がいずれかの高さで中心度が出せない場合、容器を調整してセンターに持ってくる。両方が中心線から 1.0mm 以内となるまで、この操作を繰り返し行う。

(5)容器の垂直度 容器の垂直度 $\leq 1.0^\circ$

(6)バスケット及びパドルの深さ 25 mm \pm 2 mm

(15 改正日局：25 mm \pm 2 mm)

(7)回転スピード 目標値の ± 2 rpm

(15 改正日局：目標値の $\pm 4\%$ 以内)

その他、容器の温度：目標温度の $\pm 0.5^\circ\text{C}$

(15 改正日局：目標温度の $\pm 0.5^\circ\text{C}$)

振動：大きな動き、動揺または振動がないこと。

バスケットの回転軸への保持：止め金、O リングがあり、液体の流体力学的変化は、ある種の製剤でわずかに高い溶出結果を与える。特に試験法に記載されない限り、止め金付きのバスケット回転軸または取り外し可能なバスケット用止め金を使用しなければならない。

シンカー：DPA は USP 推奨シンカーを使用する。もし試験法に、特別な市販のシンカーの使用が記載されていれば、指定されたシンカーを使用しなければならない。

D. 結論／まとめ

FDA の溶出試験器の CGMP におけるメカニカルキャリブレーションのガイダンスが発出され、薬剤評価及び調査センター (CDER) , 医薬品分析部 (DPA) の機械的校正の方法が推奨された。測定値の許容差は、大半の項目では、局方における装置適合性試験の許容差とほぼ同じであるが、容器の中心度が、センタリングを重視する立場で新たに大きく取り上げられている。従来、機器メーカーの治具でベッセル上部でのセンタリングを実施していたが、ベッセルの中心付近でも確認する必要が生じている。すでに、我が国の溶出試験器メーカーはそれぞれに工夫したツールを製作しており、次年度以後は各メーカーの状況、製薬メーカーの実情から、我が国での機械的校正への取り組みの可能性を探ることとする。

E. 添付資料

添付資料 1 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案

添付資料 2 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)

添付資料 3 Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP)

添付資料 4 (和訳) 溶出試験器の機械的校正に対するドラフトガイダンス

添付資料 5 DPA-LOP.002 : Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2

添付資料 6 (和訳) DPA の機械的校正の手順書

F. 健康危険情報

該当する情報なし

2. 学会発表

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

なし

2. 実用新案登録

なし

添付資料1 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案

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、規格試験によってのみでなく、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

添付資料 1

A. 通常製剤，腸溶性製剤

別表 1 参照.

レベル 1

溶出試験が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）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

溶出試験が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）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，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

添付資料 1

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)	成分の物性	品質にほとんど影響を与えない原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更	1) 溶出試験が「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)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挙動の同等性 3) その他：後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出挙動の同等性 ^{c)}
	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 (様式、作動原理が同じ装置、SOP は類似)	
	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 (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	品質に影響を与える可能性のある原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更	1) 溶出試験が「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)に従って設定されている場合：規格試験条件で溶出挙動の同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出挙動の同等性 ^{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 (様式、作動原理が同じ装置、SOP は類似)	
	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 (様式、作動原理が同じ装置、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、溶出挙動の同等性 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。

添付資料 1

B. 徐放性製剤

別表 2 参照.

レベル 1

溶出試験が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）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、B. IV に示す溶出試験を行う（パドル法、50、100 rpm の条件の試験のみ）。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。

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

溶出試験が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）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、50、100 rpm の条件の試験のみを行う）。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。

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)	成分の物性	品質にほとんど影響を与えない原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更	1) 溶出試験が「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)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)} で溶出挙動の同等性
	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 (様式、作動原理が同じ装置、SOP は類似)	
	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 (SOP、環境、管理は同じ)	
	装置	様式、作動原理が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	品質に影響を与える可能性のある原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更	1) 溶出試験が「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)に従って設定されている場合：規格試験条件で溶出挙動の同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 ^{d)} で溶出挙動の同等性
	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 (様式、作動原理が同じ装置、SOP は類似)	
	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 (様式、作動原理が同じ装置、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、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) 放出を制御している添加剤の物性を変更する場合には、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 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、同溶出試験条件のうち、パドル法、50 rpm の 5 条件、100 rpm。

添付資料2 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