

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

平成 19 年度 分担研究報告書

医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

19 年度の本分担研究は、変更管理の本質、薬事法体系および国際調和ガイドライン（ICH Q9：品質リスクマネジメント、Q10：医薬品品質システム）を踏まえた変更管理システムガイドラインの作成を手がけた。又、米国食品医薬品局（FDA）を訪問し、新薬および後発品審査手順の実態調査を行った。さらに国内外の学会などにおいて研究成果発表を行い、平成 17 年度に作成した医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針及び医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針の参考英語訳既存のガイドラインの参考英語訳を作成し、研究成果の広報に努めた。

変更管理システムのガイドライン案は、わが国における医薬品品質管理監督システムの向上に貢献するのみならず、国際的にも、今後導入が進む ICH 医薬品品質システムの中心的なガイドラインの一つになることが期待される。指針・ガイドラインの参考英語訳は研究成果の国際的な認知に貢献し、わが国における医薬品の品質保証制度への理解向上にも役立つものと考えられる。

研究協力者

（米国調査）

Dr. Moheb Nasr（米国 FDA）

（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）

（製剤 GMP 指針）

小山靖人（塩野義製薬）、伊井義則（小野薬品）、石井勇司（静岡県）、香川一浩（東京都）、河村浩史（静岡県）、紀井良明（メルシャン）、栗原陽子（大阪府）、原芳明（ザルトリウス）、柳原義彦（医薬品医療機器総合機構）

（GMP 試験検査室管理指針）

只木晋一（埼玉県衛生研究所）、生藤正敏（参天製薬株式会社）、井崎正夫（田辺三菱製薬）、香取典子（国立衛研）、坂本知昭（国立衛研）、佐川智子（帝人ファーマ）、出口収平（大日本住友製薬）、畑田幸栄（住化分析センター）、濱地洋三（住化分析センター）

A. 研究目的

平成 19 年 6 月に合意された ICH 医薬品品質システムのガイドライン案 (Q10) (参考文献 1) を踏まえ、当該案の中心部分である『変更管理システム』に注目し、『変更管理システムガイドライン』案を作成する。さらに、『変更管理システムガイドライン』案、平成 17 年度に作成した二つの指針 (参考文献 2) の参考英文翻訳を行い、関連の広報活動を支援する。本分担研究の成果を米国における関連学協会をはじめ国内外で発表活動を行う。又、平成 19 年 10 月には米国食品医薬品局を訪問し情報収集を行い研究活動の一助とする。

B. 研究方法

B-1 変更管理システムガイドラインの作成

平成 18 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の素案 (参考文献 3) を出発点とし、リスクによる変更レベルの切り分けの概念を考慮し、さらに、ICHQ10 医薬品品質システムガイドライン案ならびに日本国内の GMP・GQP の規制を考慮して変更管理システムガイドラインをまとめる。

B-2 米国 FDA 訪問による情報収集

米国 FDA の新薬品質審査担当の Moheb Nasr 博士を通じ、新薬審査、後発品審査、および品質関係審査における米国薬局方の役割などを調査し、共通課題について意見交換を行う。

B-3 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、研究成果への評価とする。

B-4 ガイドラインの参考英訳の作成

C. 研究結果

C-1 変更管理システムガイドライン

本年度は、「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。(添付資料 1)

又、広報活動のため英語参考訳の作成も合わせて行った。(添付資料 2)

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。

1. 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。

2. 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。

3. 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るべきである。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。

4. 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。

5. 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。

6. 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。

C-2 FDA 訪問 (平成 19 年 10 月 1 日、2 日)

CDER の Office of Pharmaceutical Science(Director: Helen Winkle, 化成品新薬審査、後発品審査、バイオテク審査、試験研究の4つの Office を持つ品質関係担当の super office)及び Office of Compliance を訪問し情報交換を行った。訪問日程を添付資料 3 に示す。

Office of Compliance (Director: Deborah

Autor, 人員約 130 名ロックビル地区)

承認前 GMP 査察 (PAI)、ルーチン GMP 査察、リスクマネジメントに基づく査察先の選択の 3 つについて説明を受けた。これに関する報告は参考文献 4 を参照されたい。

OPS Office of Generic Drugs (後発品審査担当 Director: Gary Buehler 人員 214 名ロックビル地区)

OGD の組織・機能、USP との関係、Question based Review (QbR:既定重要質問へ対する回答に対する審査)の 3 つの解説を受けた (添付資料 4 a, b, c)。米国では大規模品目が特許切れとなったこともあり、後発品処方率は 63%にのぼる。2000 年はじめには 300 前後の申請が今年には 900 となる見込み。1000 を超える滞貨品目があり議会からの圧力が高い。

QbR は ICH の CTD フォーマットを使い、モジュール 2 (QoS) に質問 (添付資料 4-d) への回答を書くように推奨したスキームである。適用は任意であるものの、申請の 90%以上がこのスキームを用い、審査を効率化させているとのことである。QbR に関する詳細は参考文献 5 を参照されたい。

後発品申請のための安定性試験は 40°Cの加速条件が正式要件であるが長期保存 (25°C) データ取得を推奨している。

USP は FDA から独立した組織である (又、FDA の投票数は非常に少ない) ため、基準を決めるための調整に苦勞する。例えば 90-110%という定量基準は広すぎ、又、定量法も stability indicating でないものが多く残り問題である、と FDA は考えている。又、USP では有効期間まで決めている結果、FDA には保存条件のみが裁量として残る。法的に non-USP 品を承認することは可能であるが、そのような状態にならないようにするのが FDA の方針である。又、後発品への supplement (日本の一部変更申請に相当) は年間 6000 あり、Design Space などを推奨して数を減らしていきたいとのことである。

った。

OPS Office of New Drug Quality

Assessment (新薬品質審査及び既承認新薬変更担当 Director: Moheb Nasr 人員約 130 名 シルバースプリング地区旧海軍兵器センター)

ONDQA には新薬審査部門 (Office of New Drug) の各治療領域部門に対応し、CMC 審査の部門を配置し、製造法専門部門 (約 10 名)、ならびに上市後変更担当部門 (FDA では新薬は継続して新薬審査部門が担当。約 30 名) がある。年間約 100 の新規申請、500 の商業 IND、1000 の研究 IND が提出される。CMC 審査部門、製造法専門、変更担当と個別に情報交換を行った。Pilot program (添付資料 4-e) は 2005 年 7 月に開始され、新薬 9 品目、変更申請 2 品目の参加、7 品目が正式申請された。このうち 5 品目が承認された。Pilot program においては comprehensive QoS (日本の QoS に似たもの) の提出を要求した。各品目終了時には Lessons Learned と称されるフォローメモを取り交わす。Design Space の審査においてはどの部分を supplement にするかどうかの判断に時間がかかるため、より良い手法を模索中。製造法の実験計画は pilot scale で行い full scale で確認する手法が多い。CMC 審査は通常品目で 5 ヶ月、優先品目では 3 ヶ月で審査を終わらせねばならない。

既承認新薬 (originator) に対する一部変更申請は年間 2000 に上る。リスクアセスメント手法を用い切り分けを試み、現在 44 項目まで一部変更申請対象をしばった。既存品にも Quality by Design 及び Quality System の手法を推奨し一部変更申請を減らしたい。新薬開発時に存在した知識が Life cycle の進行とともに製造委託、企業買収などで失われていく傾向にあり審査は大変手間のかかるものとなっている。

OPS Director の Winkle は、既存薬は新薬に比べ課題が多いことを強調していた。

C-3 研究成果の発表など

改正薬事法施行下での品質課題をテーマに開催された 9 月の第 6 回医薬品品質フォーラムにおいて変更管理システムが持つべき要素などを強調し、本研究班活動を紹介した。(添付資料 5)

PDA Japanese workshop (9 月 26 日、27 日プログラムを添付資料 6 に示す)

審査関連のセッションでは筆者の講演 (審査プロセス、改正薬事法概略、GMP 査察、日薬局方の役割など。スライドは後述の FDA セミナー スライドと重複するため添付は省略) に続き、Pfizer の Garcia 氏が日米両方に申請した (Design Space を含む) 品目の特性、製造工程、製造工程のリスク評価を示した上で、FDA と PMDA の対応及び変更の切り分けの対比を行った。Wyeth の Fike 氏は日本の申請と欧米のそれと対比し、QOS および承認書記載の具体的な要点を詳細に述べた。

査察のセッションでは長谷川課長が PMDA の査察の全体、長嶋専門員が査察の具体的な進め方についての講演を行った。塩野義製薬の斉藤工場長が同一品目に対する FDA と PMDA の査察の対比を行なった。同等な査察であると結論したもの、FDA 査察では通訳のため時間がかかるとのこと。Merck 社の Smith は査察の準備、当日、事後のステップの経験を述べ、特に (FDA と比べ) Quality agreements, pest control への関心の高さ、通訳者の役割の重要度も強調した。又、書面調査についても具体的に解説した。

審査、査察セッションともに、あらゆるレベルの質問が数多く出され、関心の高さを感じた。

FDA におけるセミナー

筆者は FDA の要望で厚生労働省の薬事規制関連の組織・役割、HS 研究、改正薬事法下の薬事規制 (承認書、海外 GMP 査察)、厚生労働科学 研究班活動、日本薬局方、科学院の GMP 査察官教育のそれぞれの概略を 1 時間半かけ、セミナーを行った。セミナー使用したスライドを添付資料 7 に示す。組織上のことでは、厚生労働

働省本省、医薬品医療機器総合機構、国立医薬品食品衛生研究所、国立保健医療科学院と国の機関だけでも関係機関が多すぎるのではないかと、一方、日本薬局方が厚生労働省の直接の責任となっていることに対しては優れているとのコメントがあった。組織体系はアメリカとは異なるが、取り上げた課題はほとんど共通するので、情報交換・協同作業を今後進めたらどうかとの意見も示された。質問としては、ICHQ8 の取り込みに関する質問が多く出され、海外査察の結果に関する質問もされた。

ISPE 年会においては日本の薬事行政事情の概説と ICHQ8-Q10 の取り組みについて発表した。(添付資料8) 又、ISPE 年会と同様内容のポスターを用い **AAPS 年会**においても発表を行った。ISPE の参加者は薬事関係の知識が豊富な聴衆である一方、AAPS 参加者は企業・大学において開発研究に直接従事している研究者が多数である。したがって、AAPS 年会における質問には基本的なものが多かった。端的に言えば、日本の薬事制度に関しての知識はゼロに近いということである。

C-4 ガイドライン・指針の参考英語訳作成

平成 17 年度の本分担研究において作成を行った、医薬品・医薬部外品(製剤) GMP 指針及び医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針の参考英語訳を作成した。(添付資料9, 10)

D. 考察

変更管理システムのガイドライン案はリスクアセスメントによる変更のクラス分けなど比較的新しい概念が含まれる。又、論点4番目に現れている「(現在の)承認書の書き方は制度上のものであってリスクによる分け方にはなっていない」という認識が現れている。これには異論があるかもしれない。又、当ガイドライン案の理解しやすさ、表面に出てきていない課題

もあろうかと思われるので、国内外に意見を募集することにより、認識の調査、医薬品品質システムとして今後どのような点が足りないかを明確にすることが必要である。

現在、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に向け最終調整をされているところである。関連の研究報告書(参考文献 6)によると案段階の『医薬品品質システム』には①製造プロセスおよび製品品質の監視システム、②CAPA、③変更管理、および④経営者レビューが重要な構成要素され、各 Life cycle 段階において、それら構成要素どのようにあるべきかが整理される。今後 ICH Q10 ステップ4文書を精査し、国際調和による構成要素を考慮した上で変更管理システムガイドラインを完成させる必要がある。

FDA の後発品審査で用いられている QbR の質問リストはICHの Q8 製剤開発ガイドラインの「逆引き辞書」のように質問で構成されている。これらの質問は Q8 ガイドラインに対応した鍵になる質問集となり、開発企業側にも審査側にも有用なものと思われる。「より良き結果に導くためには適切な設問をすべき(Ask right questions)である」との格言どおり、教育資料としての有用性も認められる。

ICH Q8, Q9 導入に関わる国際的議論においては、新たな技術・手法およびリスクマネジメントの導入に関する製品開発および製造管理技術に係ることと、それらに対応すべき行政システムの議論の流れの二つがある。後者の議論については ICH 各極の行政システムも多かれ少なかれ、従来の枠の修正を迫られる影響があるように思われる。特にリスクマネジメントに基づくシステム構築と個別案件では、一般ルール、例えば一定のプロトコールに基づくガイドラインなどのような従来のやり方ではなく個別の製品なり、仕事のやり方に対し、リスクアセスメントに基づく判断を推進するようなガイドラインが求められる方向になると思われる。

海外における講演への反応から判断する限り、日本の薬事システムへの理解は、基本的なものの理解（例えば、承認書の存在）の欠如を含めかなり低いものと感じた。欧米などの研究開発・生産関係の実践部隊の方たちの理解を進めていくことと、生産関係のさらなる発展が予想される欧米外の海外への広報活動の必要性が痛感された。

E. まとめ

19年度の本分担研究は、変更管理の本質、薬事法体系およびICH Q9およびQ10を踏まえた変更管理システムガイドライン作成を手がけた。又、米国FDAを訪問し、新薬および後発品審査手順の実態調査を行った。さらに、平成17年度に作成した医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針及び医薬品・医薬部外品GMP試験検査室管理指針の参考英語訳既存のガイドラインの参考英語訳を作成した。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

学会発表

G-1 Yukio Hiyama: The Benefits of PAT in ICH and Japanese Regulation SIMPOSIUM: What benefits does Process Analytical Technology bring to the design and assurance of product quality?

Pharmaceutical Sciences World Congress 2007, Amsterdam (2007.4)

G-2 Yukio Hiyama: Change Management under revised Japanese Pharmaceutical Affairs Law with ICH Q Principles: PDA FDA Joint Regulatory Conference, Washington DC (2007.9)

G-3 Yukio Hiyama: GMP Harmonization Issues

Japanese Perspective: PDA FDA Joint Regulatory Conference, Washington DC (2007.9)

G-4 Yukio HIYAMA, 「Current Japanese Regulations and Implementation of ICH Q8-Q10」

2007 ISPE Annual Meeting (2007.11), Las Vegas

G-5 Yukio Hiyama: Quality by Design Approaches and Japanese Regulatory Framework

American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual meeting, San Diego (2007.11)

講演

K-1 檜山行雄, 「ICH Q10 医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System) ガイドライン案作成の経緯」, 医薬品品質フォーラム ICHQ10 説明会(2007. 8) 東京

K-2 Yukio Hiyama, 「ICH Harmonisation and Japanese Pharmaceutical Regulations」, APEC LSIF ICH Quality Guidelines Q8 and Q9 Challenges of Implementations COEX (2007, 9) Seoul

K-3 Yukio Hiyama: Japanese Pharmaceutical Affairs Law Regulations and International Collaboration: PDA Japanese Workshop, Washington DC(2007.9)

K-4 Yukio Hiyama : Market Application in Japan PDA Japanese Workshop, Washington DC (2007.9)

K-5 秋元雅裕, 「変更管理システムに関する提言」第6回医薬品品質フォーラム、東京 (2007、9)

K-6 Yukio Hiyama, 「Science and Regulatory Studies at National Institute of Health Sciences」, Seminar at US FDA, Silver Spring(2007.10)

K-7 檜山行雄, 「ICHガイドラインQ9の概略と展望 ICH 専門家会議から」, 第7回医薬品品質フォーラムシンポジウム、東京(2007. 12)

K-8 檜山行雄, 「ICH品質関連トピックの最近の動向」, 日本医薬品添加剤協会大阪、東京(2008. 2)

H. 知的財産件の出願・登録状況

なし。

添付資料

- 添付資料 1 変更管理システムガイドライン案
- 添付資料 1-a 変更管理システムガイドライン案における主論点
- 添付資料 2 変更管理システムガイドライン案参考英語訳
- 添付資料 3 FDA 訪問の日程
- 添付資料 4-a FDA 後発医薬品審査部門の概要
- 添付資料 4-b FDA 後発医薬品審査と米国薬局方
- 添付資料 4-c FDA 後発医薬品 QbR の概略
- 添付資料 4-d List of Questions for QbR
- 添付資料 4-e FDA 新医薬品審査 Quality by Design 事例
- 添付資料 5 医薬品品質フォーラム発表(K-5)スライド
- 添付資料 6 PDA Japanese workshop agenda
- 添付資料 7 Seminar at FDA(k-6)
- 添付資料 8 ISPE 発表スライド(G-4)
- 添付資料 9 医薬品・医薬部外品(製剤)GMP 指針の参考英語訳
- 添付資料 10 医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針の参考英語訳

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 17 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 18 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

4. 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) GMP 査察方針・手法の研究
規制管轄当局のGMP 査察に関わる研究：GMP 査察メモの最終案提案とシステム査察導入への課題と提案について (H-18-医薬一般-013) 分担研究報告書
5. US FDA Office of Generic Drugs'
Pharmaceutical Quality Initiative: Progress and Feedback on Question-based Review, Lawrence Yu et al., Pharmaceutical Engineering, p52-p60, November 2007
6. 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) 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』

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。

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まなう場合もある。

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）

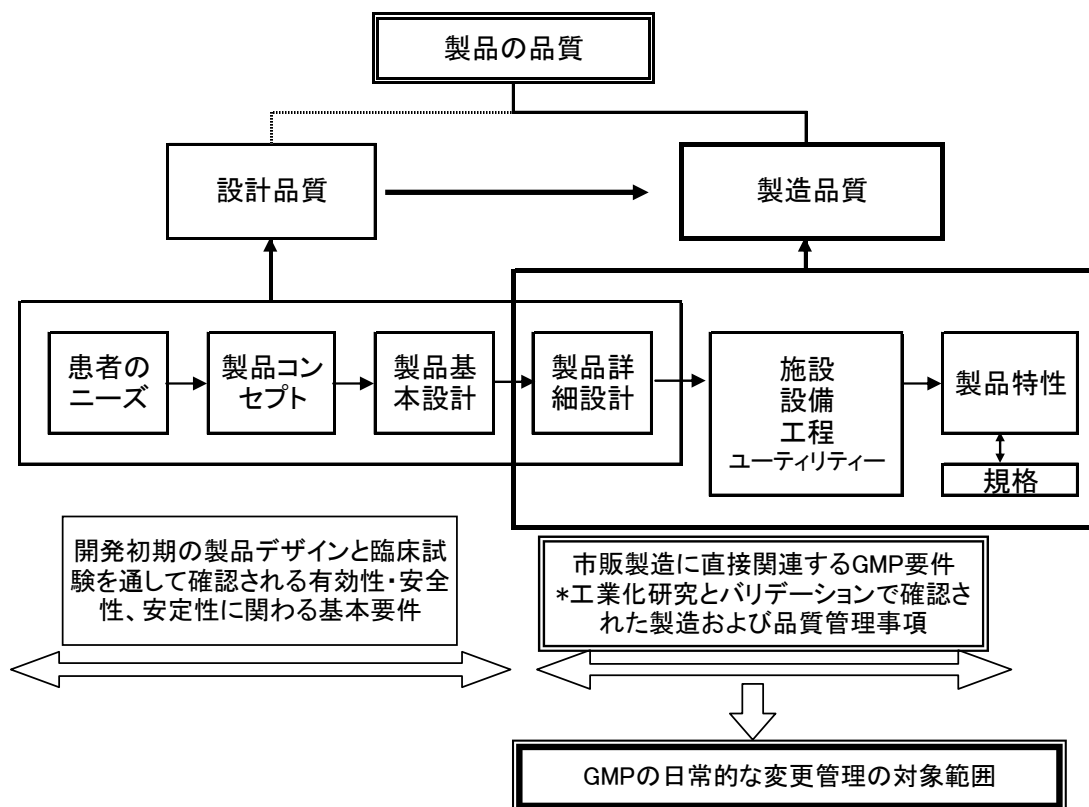
規格および試験方法

- 「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の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理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と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。変更の際しての評価は、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」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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
- 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。

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。

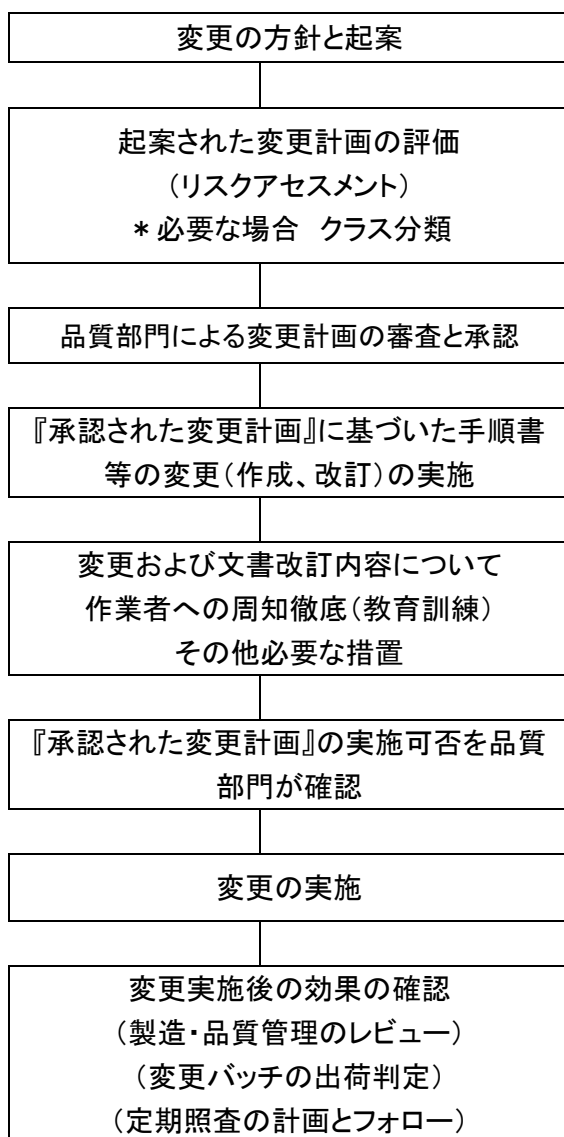
品質部門に変更管理の承認権限を付与するとともに、あらかじめ変更管理の責任者及び担当者を指名する。

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、変更の際に必要となる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。

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。

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 voluntary 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)*

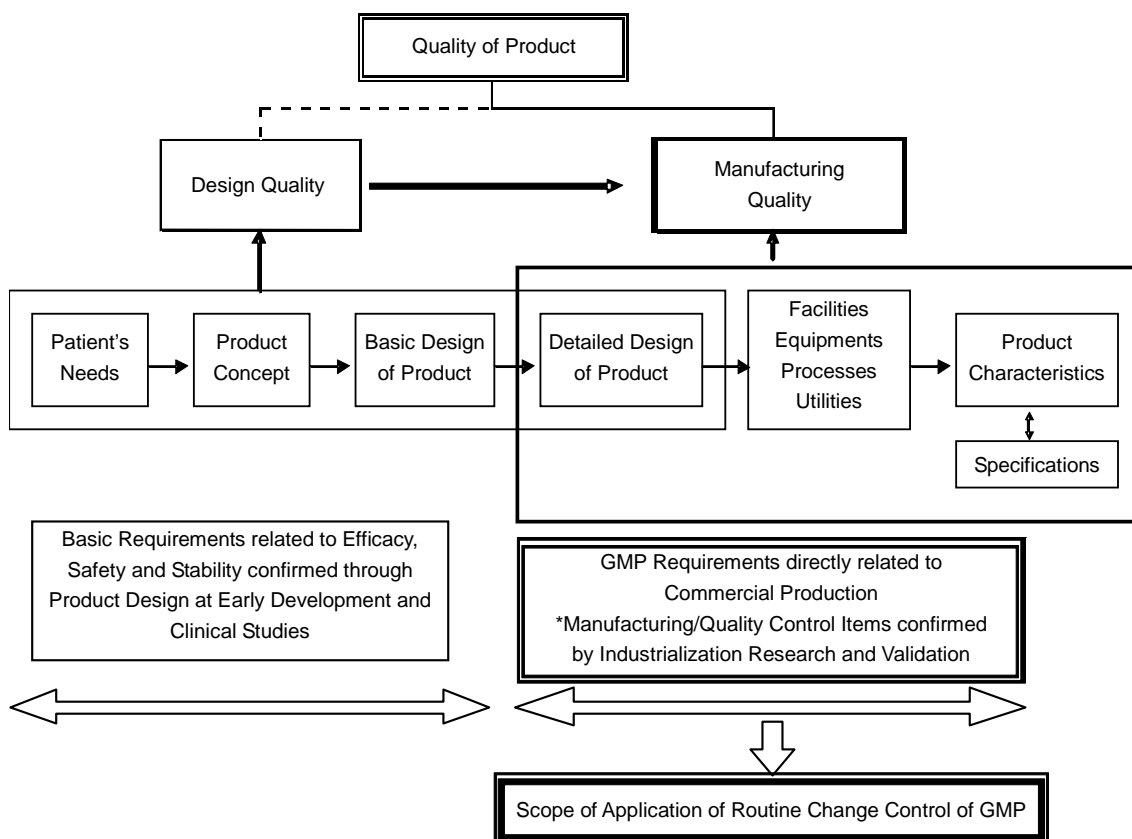
As is mentioned in the Guidelines for Specifications and Testing Methods of New Drug Products”, Ministerial Notification No.568 by Director, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, MLHW, dated May 1, 2001 (Q6A), the quality of drug substances and drug products is 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

occurring regardless of whether there is acceptance or rejection of a change or whether that change is large or small in terms of the degree of impact. Assessment is an evaluation of the degree of magnitude of changes of this type. It should be kept in mind that assessing existence or non-existence of risk is not the objective of Risk Assessment

For the details of Risk Management and Risk Assessment, refer to “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,.

6. 1 Risk Assessment

For Change Control, appropriate Risk Assessment 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, during the early stage of drafting and policy approval etc. of individual changes. At that time, it is possible to use actual performance results and experience obtained in implementing past changes on the same or similar products.

In the Risk Assessment implemented prior to a change, the degree of potential impact of the change on quality should be evaluated.

For example, when implementing a change that is intended to improve the manufacturing process for, for example, process stabilization or to improve items related to quality control from the aspect of preventing deviation, consider doing a Risk Assessment at the policy-panning stage for deciding whether “a change that can be a preventive measure should be implemented immediately”, or “it should be implemented after observation of the time course of corrective actions for a certain period”, by taking the content of corrective actions into consideration. Then, at the stage of creating a concrete plan after the policy for implementing the change is decided, another Risk Assessment becomes necessary at an aspect different from the policy-panning stage. At the stage of consideration of this concrete plan, when multiple technical methods are presented, it is possible to decide by using selection methods such as FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) etc. Before making a judgment, evaluations from the aspects of “whether a change is effective to reduce risk” and “whether it is possible to consider results of a change to lead to secondary problems” will also be required.

Where knowledge etc. based on past data and similar products is not considered to be adequate for implementing Risk Assessment, the impacts on quality of the said change should be assessed in advance by test manufacturing, etc. It is possible to choose from newly-established experimental methods of appropriate scale, test evaluation in actual manufacturing equipment or others, depending on the contents of the change, taking product characteristics and development progress into consideration.

After creating a concrete plan and completing a change plan document, the next step is review of the change implementation plan, and it is required that the document for

the change plan contains information which will be used to decide the severity of the verification on the impacts on quality which will occur when the change is actually implemented, and whether or not validation is necessary, depending on the magnitude of risk related to the change. Therefore, the Risk Assessment result needs to contain methods for monitoring and for verification, etc. for risk occurrence during the change implementation in addition to the identification of risks and evaluation of impacts on quality.

In addition, when the impact of a change on quality is assessed as possibly extending to the following as a result of Risk Assessment, it is not possible to draw a conclusion based on a single evaluation done within a GMP organization, and evaluations/studies of a higher level, involving efficacy, safety, for the implementation of the change, from the aspects of product quality assurance, are required.

- When the impact of the change on product quality cannot be evaluated by established testing/analytical methods, standards, etc.
- When efficacy and safety evaluations, such as additional clinical studies, are needed because something different from already approved matters is revealed.
- When toxicity studies, etc. for the confirmation of the safety of new impurities, are needed in order to evaluate the impact of a change.
- When additional clinical studies etc., for the evaluation of impacts due to a significant change in the drug formulation, are needed.

As noted above, there are opportunities for implementing Risk Assessment differently at various stages of quality evaluation beginning from policy making, drafting of changes in plans, with all thought given to evaluation of the quality of the change. However, risk is so specific to respective products and manufacturing lines that individual risks need to be assessed multi-dimensionally through multiple views, considering the risk variation according to life-cycle when evaluating the impact on quality.

Since an evaluation needs to be done from multidimensional aspects, it should not be limited to the quality and manufacturing units but also to examining equipment/facility control, engineering, raw materials procurement, production planning, research and development, pharmaceutical affairs regulations, and delivery(marketing) etc., where appropriate depending on the content of the change. Persons responsible for these sections or functions should perform Risk Assessment from their own viewpoint and at their own responsibility, according to the contents of the change.

One probable example would be in Risk Assessment at the stage of deciding proposal/implementation policy, manufacturing, quality control, engineering, research and development and pharmaceutical affairs regulations; and at the stage of selecting a concrete change plan, responsible persons working in the sections related to the

assessment or who perform certain functions in the assessment are appointed to be involved in Risk Assessment, depending on the intricacy of technological evaluation or follow-up tracking procedures considered necessary in the practical process of change. It does not necessarily mean participation as an organization, but individuals or multiple people in charge who can manage necessary functions are allowed. The important point is to make Risk Assessment effective by recruiting the necessary personnel resources, assigning responsibilities, and establishing procedures.

6. 2 Risk Assessment and Classification of Change

Classification of Change depending on the degree of risk is useful for Risk Management because differences occasionally occur, depending on the magnitude of extracted risks, in advance communication to a market approval holder, in verification items, which are established prior to implementation in the process where the change is implemented, and in procedures and methods for monitoring control of the process. The classification should be done in a manner that makes it possible to share an understanding of evaluation results: “it has an impact on quality” from the aspects of scientific technology. For example, it is possible to define it thus: “it has an impact on quality” means that a change in quality characteristics becomes apparent, while “it has no impact on quality” means that a change in quality characteristics is very small, or it does not contribute to the change in quality characteristics. Companies are considered to possess/accumulate data and information on factors in the process and equipment that affect quality characteristics and the degrees of occurrence of change in characteristics of quality such as a knowledge of design and manufacturing quality; and based upon such knowledge, it will become possible to estimate what changes are brought about by changes in processes or equipment. The quality change produced by a change is not zero. Thus, based on recognition that a change is equivocal, it is possible to consider that, in the GMP, the classification is an index for the particularity and rigidity of quality evaluation and the effectiveness confirmation done before versus after change.

From these aspects, the classification could be a tool for estimation of requisite resources at the time of an acceptance/rejection judgment of a change or implementing the change in consideration of the magnitude of impacts on quality based on the results of assessment. Furthermore, for marketing approval holders, it is useful for judging the impact on the market and the necessity of legal procedures for the descriptions in their approval letters, and is also useful as a tool facilitating negotiations with manufacturers. Meanwhile, care must be taken because there is a potential for a risk to be overlooked by a single-meaning, mechanical classification of risks.

Ranks once decided in the process of implementing a change by classification may change over the time until accomplishment of the change, making a reminder necessary

that class will vary at the time of re-assessment done at implementation stages where appropriate, or at the time of review of the results obtained at change implementation.

The following are classification examples:

(1) “Change where impacts on quality become apparent” means a change that is likely to have a significant impact on product quality and to become apparent in its impact, i.e. there is a risk of exerting an impact on design quality of the said product, and therefore, special attention should be given to safety and efficacy.

For example, the change in basic principles and methods of manufacturing procedures and quality control procedures corresponds to this case. Furthermore, changes in settings of parameters such as properties of raw materials, performance qualifications of equipment, and operational conditions etc., if they are assumed not to have been evaluated adequately in the past, in as far as past knowledge has been used, also correspond to this case.

In these evaluations, it is assumed that a change in quality characteristics may become apparent, making it necessary to evaluate/study sufficiently in advance, and also to implement evaluation and validation based on the rationale of suitability of specifications, etc. during the implementation process of the change. In addition, if there is a combination of multiple changes of conditions in equipment/processes, special attention should be paid to the validity of advanced prediction. Furthermore, if there is a selection from multiple technical elements, additional application of a Risk Assessment may become necessary as a means of implementation.

This change is considered to possibly conflict directly with or to potentially interfere with approved matters. Therefore, it may be required to request confirmation by marketing approval holders in advance and, additionally, to take requisite legal procedures for the “application for partial change in manufacturing approval”, etc.

(2) “Change which impacts quality may potentially become apparent” means a change of which the impact on product quality cannot be denied. One example corresponding to this would be a change in which a change in the properties of product quality occurs, but stability within the scope of actual measurement results obtained in the past is expected when applying the data used for establishment of settings in parameters, such as properties of raw materials, performance qualification of equipment, and operational conditions etc, is considered. On the other hand, if it is a change for which the degree of changes is not clear or the impact is not predictable, a Risk Assessment must be done with special care during the evaluation of the change plan. It needs to be kept in mind that during the time course of implementation of a change, additional Risk Assessment may become necessary, and as a result, the class may shift to either “Change where impacts on quality become apparent” or “Change where there is no impact on quality”.

(3) “Change where there is no impact on quality” means a change from which impacts on product quality is considered to be minimal. One example corresponding to this

would be a change in which, in association with the change, a change in properties of product quality is assumed to be slight or no change occurs, in consideration of the data used for establishment of settings for parameters such as properties of raw materials, performance qualifications of equipment, and operational conditions etc. Normally, this change can be implemented within daily control based on the GMP, with the prerequisite condition that the plant has appropriate procedures. Some renewal etc. of the operational equipment and instruments, written operational procedures, changes of written procedures for common unit operations in manufacturing, which are specified in the GMP, may fall under this category. If it is a facility etc. where facilities and equipment are shared with and used for the manufacture of multiple types of products, it is necessary to evaluate the impact of the change on each individual product manufactured. If it is a change that requires a re-validation of equipment especially, the classification will also change because of increased risk.

In this manner, the classification based on Risk Assessment is useful as a communication tool for sharing recognition, within a GMP organization and interrelationships with marketing approval holders, about the necessity of additional assessments and the rigidity of evaluation related to risk occurrence during change implementation. It is desirable to judge the acceptance of the risk of a change utilizing the results of assessment appropriately according to the magnitude of risk, and only after fixing the control content used during the implementation process, to implement the change.

6. 3 Consequence Analysis of Impact of Change on Quality(Verification)

As to the results of implementation of a change, it is necessary to verify that there is no serious influence on targeted use or the method of use of products, and it must be confirmed that quality is unaffected in terms of product release. For this objective, evaluation must be done to verify that the quality of the product after the change is within the scope of quality that is suited for the targeted use, and that the objective of the change was accomplished as planned. At this evaluation, the impact on quality before versus after the change should be evaluated following a protocol specified in the analysis and testing methods and validation plan, etc. Additionally, it is important to confirm the validity of Risk Assessments done in advance. In the above Consequence Analysis, it is required to at least verify the following specification compliance, and according to the content of the change and characteristics of the products, additional tests should be considered. It is necessary to evaluate the quality before versus after the change, with recognition that the possibility of an impact on quality not detectable by the current specifications and testing methods cannot be denied.

(1) Confirmation of Specification Compliance

At evaluation of the impact on quality by the change related to said product, it is necessary to confirm that the qualities of intermediates of drug substances, drug substances, intermediate products and/or drug formulations, which are affected by the change, meet the predetermined specifications.

Herein, specification means not only approved specifications but also includes self-specifications and standards such as in-process tests, etc, and it should be tested and analyzed with approved specifications and testing methods and with standardized process analysis methods. Furthermore, occasionally, modification of specifications and testing methods may become necessary at the time that a change is implemented.

Product quality after the change is evaluated from the aspects of specification compliance, and a variation before versus after the change, in specification items that are targets of trend analysis. Those in main characteristic values, that are in-process controlled, are also comparatively evaluated.

In evaluating the effectiveness of a change, product tests should be conducted not just for a single batch or a single lot, and trend analysis in quality, which is one of the effective tools in GMP control, should also applied.

(2) Additional Tests

At evaluation of the impact of a change on design quality, it is necessary to consider implementing evaluations of properties related to design quality of the product such as safety, efficacy and stability etc. which include chemical, physical, microbiological, biological properties, bioavailability, stability profiles etc. As evaluation at the time of change, it is necessary to not limit testing to that of products after the change, but to also to study whether or not it is necessary to implement additional tests including tests for intermediates, intermediate products, raw materials, reagents, materials for manufacturing, containers/plugging systems, etc. In addition, it is necessary to confirm that results of in-process tests show a similar trend before versus after the change.

Requisite additional tests vary depending on the content of the change in manufacturing, drug substances, characteristics of drug products, and the influence of the said product on quality. For example:

- At evaluation of changes in the impurity profile or degradation product profiles, profiling is done first using appropriate chromatographic techniques and then new impurities and degradation products are evaluated based on the observed changes in impurity profiles. In order to evaluate higher levels of impurities in products than before the change, toxicity studies may be implemented based on: “Guidelines for Impurities in New Drug Substances”, Ministerial Notification No.877 of September 25, 1995 by ELD, PAB, MLHW (Q3A); “Guidelines for Impurities in New Drug Substances (Revised)”, Ministerial Notification No.1216001 of December 16, 2002 by ELD, PFSB, MLHW(Q3AR); “Guidelines for Impurities in New Drug Products (Revised)”,

Ministerial Notification No.1204001 of December 4, 2006 by ELD, PFSB, MLHW(Q3AR2); “Guidelines for Impurities in New Drug Products”, Ministerial Notification No.539 of June 23, 1997 by ELD, PAB, MLHW (Q3B); ”Guidelines for Impurities in New Drug Products (Revised)“, Ministerial Notification No.0624001 of June 24, 2003 by ELD, PAB, MLHW (Q3BR) ; ”Guidelines for Impurities in New Drug Products (Revised)”, Ministerial Notification No.0703004 of July 3, 2006 by ELD, PFSB, MLHW (Q3BR2).

- At evaluation of the impact on bioequivalence of the change in dissolution profile of solid dosage forms, it is necessary, for example, to perform dissolution tests that use several solutions of different pH, using several sampling time points other than the points specified in the specifications and testing methods. Furthermore, if necessary, *in vivo* bioequivalence tests should also be considered.

It is important to cautiously judge whether or not there a significant change in the repeatability of specification compliance and in design quality, using a multi-faceted evaluation, if necessary, for main characteristics of the product. In order to confirm quality consistency, it is necessary to consider making a plan for selecting additional test items to be confirmed by periodic review, deciding the requisite number of consecutive lots to be evaluated starting immediately after the initiation of change implementation, or making a plan to skip tests, according to the magnitude of the risk of a change.

7. Procedures for Change Control in GMP

For a Change Control in GMP, it is required to confirm, by implementing the assessment of the impact of change on product quality, that quality is maintained as an important property throughout, before versus after the change. In addition, for this object, it is required that a control system in which approval by the quality unit is an essential element, and procedures for the control be established.

The following are procedures for Change Control of GMP, and points to be given attention. These items are also shown in chapter 12 “Change Control” of “GMP Guidelines for Drugs/Quasi-drugs (Products)”.

12.10 Changes attributable to stipulations in laws, etc, in addition to changes attributable to complaints and recalls etc should be subjected to Change Control.

12.11 As changes involving “the documents related to change control procedures prepared pursuant to stipulation in Article 8, Paragraph 4 of GMP Ordinance for Drugs/Quasi-drugs” (hereinafter referred to as “Change Control Procedures”), changes related to the system for management/control of quality, raw materials

and materials (including changes in suppliers), specifications, manufacturing methods, analysis and testing methods, and building and facilities (including relevant software) should be included.

12.12 Change should be drafted and reviewed by the appropriate unit or units, and approved by the quality unit.

12.13 Change Control Procedures should include the following:

- 1) Evaluation of the necessity of re-validation, the necessity of additional test analysis and testing required for the validity of a change, and the necessity of application for partial change in manufacturing approval, as one of the evaluations in Article 14, item 1 of GMP Ordinance for Drugs/Quasi-drugs,
- 2) To establish evaluation methods for product quality after the change (including accelerated stability tests and stability monitoring measurement programs etc) and acceptance criteria, prior to the change.
- 3) To establish procedures for the revision of documents related to a change and for the training of personnel, prior to the change, to definitively implement the revisions of the document and the training.
- 4) To decide whether or not it is necessary to revise specifications and testing methods, shelf-life/expiration-date, and labeling, prior to the change, as one of the other necessary measures in Article 14, item 2 of GMP Ordinance for Drugs/Quasi-drugs,

12.14 To initially evaluate several lots of the product manufactured and to analyze them in the changed state after the implementation of a change.

Procedures of Change Control should be defined and documented under the GMP organization and system of manufacturers. Procedures should be defined according to each organization, and the primary items in procedures of Change Control are that 1) the validity of each change should be approved by the quality unit and 2) documented.

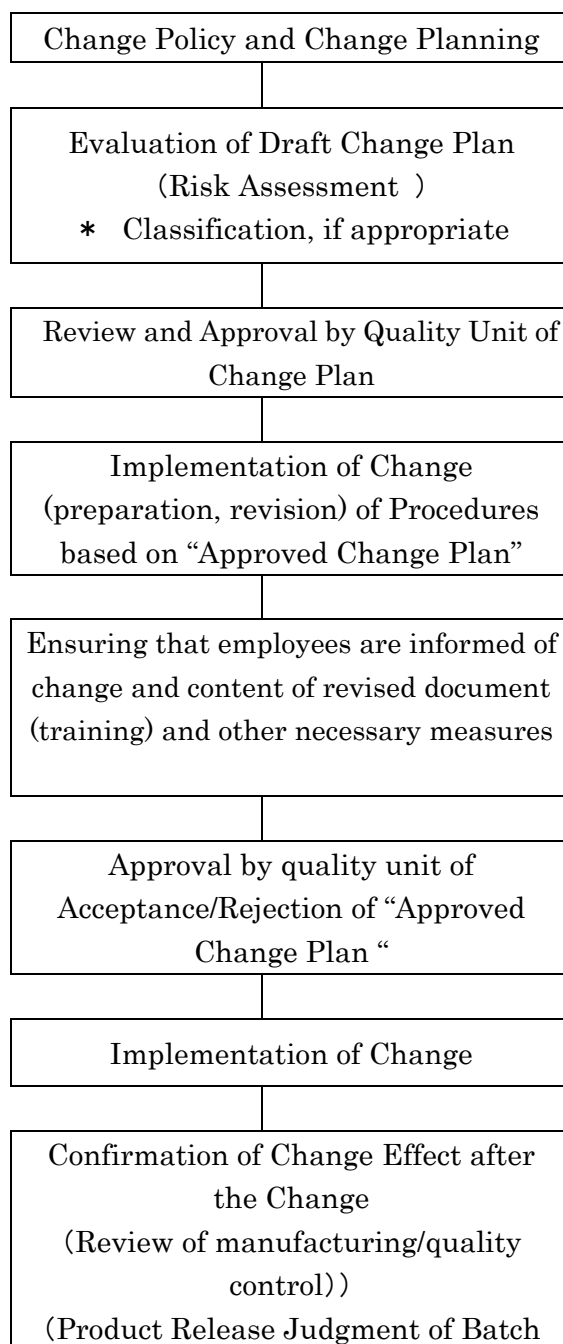
The quality unit should be given the authority to approve Change Control, and Change Control manager and persons in charge of Change Control should be assigned in advance.

An appropriate unit in the organization prepares a draft of a change, and the draft is evaluated for its necessity, validity, impacts on product quality, etc. The change after this evaluation is prepared for implementation only after approval by the quality unit. Revision/alteration of procedures, etc. should be done appropriately, followed by training of personnel and other necessary measures should be taken, and then, operation after the change should be implemented. A series of these measures should be

documented, and preserved. An example of basic procedures is shown below.

Meanwhile, it is allowed, in consideration of inclusion of multi-faceted viewpoints as a form of Risk Management, to operate Change Control in a organization such as a “Change Control administrative office” or a “Change Control committee” consisting of a manager and several of staff members in charge.

Example of Change Control Procedures in GMP



after Change)
(Planning and Follow-up of Periodic
Review)

8. General Requirements in Control of Documents related to Change

At implementation of a change, it is essential that the documents pertaining to said change are revised in accordance with predetermined procedures for change, and approved by the authorized person, because documented items usually become a target of the change.

All contents of a change should be documented and controlled. As to a document for Risk Assessment, it is useful to show the validity of a change, thus making it is desirable to preserve it in files related to procedures for Change Control.

It is desirable to establish procedures in which all results of Change Control implemented based on the GMP are listed together with results of handling applications for partial change in manufacturing approval etc., and printed in annual reports. This is an effective method of showing how appropriately Change Control procedures are carried out.

9. Collaboration of Manufacturers and Marketing Approval Holders

The one who implements a change is the manufacturer, but an appropriate collaboration between manufacturers and marketing approval holders is indispensable for maintaining the consistent quality of drug products. This chapter deals with the collaboration between manufacturers and marketing approval holders which becomes necessary at the time of a change.

9. 1 Handling of Change Control

As a result of revision of the Pharmaceutical Affairs Law of 2005, Change Control is now a requirement of the GMP. In “Ministerial Ordinance on Standards for Quality Control for Drugs, Quasi-Drugs, Cosmetics and Medical Devices” (GQP Ordinance), the marketing approval holder is required to supervise manufacturers and Change Control of manufacturing is defined as one of the items to be supervised (in Article 7, item 5, and Article 10, Paragraph 3; and therefore the marketing approval holder and the manufacturers should address Change Control jointly and appropriately) .

9. 2 Change Communication

It is likely that technology information (research and development information, etc.)

disclosed by the marketing approval holder to the manufacturer is limited. Therefore, it is very dangerous for the manufacturer to make a judgment alone about acceptance or rejection of a change. It is a principle that the manufacturer notifies the marketing approval holder about any change, if it has a possible impact on quality, regardless of the size of that probability. However, the targets subjected to Change Control, which are handled by the manufacturer, are vast, ranging from “something directly related” to manufacturing/marketing products to “something absolutely not related”, such that it may be not rational that the marketing approval holder decides acceptance or rejection for every item after judging impacts on product quality for every change in manufacturing plants. For this reason, the marketing approval holder needs to explain sufficiently to the manufacturer the idea of what changes notification should be given for. Providing the manufacturer with tools such as the classification of Change Control communication and communication methods, together with examples thereof, is useful for Change Control communication.

9. 3 Collaboration about Information

Generally speaking, the situation is that the marketing approval holder has the technological information on research and development of a drug product, but does not sufficiently grasp the technological information obtained in actual manufacturing fields. The manufacturer, on the other hand, can obtain only limited information on research and development, but can accumulate the technical information obtained in actual manufacturing fields. In consideration of these circumstances, the marketing approval holder should provide information on research and development thereby supporting the manufacturer in the planning of a change such that the manufacturer can implement the evaluation appropriately without omitting the impact of the change on product quality, according to necessity. Furthermore, the manufacturer should provide various forms of appropriate technical information and experience related to the actual production, as the one well informed about manufacturing sites (actual production).

In order to appropriately carry out “6.2 Risk Assessment and Classification of Change” and “6.3 Consequence Analysis of Impact of Change on Quality (Verification)”, both the marketing approval holder and the manufacturer should clearly realize that appropriate mutual disclosure of information to each other and collaboration between the two parties are indispensable.

9. 4 Collaboration with Other Manufacturers

In cases where multiple manufacturers are involved in the manufacture of a drug product, there is a possibility that a change in a process by one manufacturer will exert an influence on a processes etc. of the manufacturer of the next step (hereinafter referred to as “the next step manufacturer”). Therefore, the marketing approval holder should provide information on the content and timing etc. of a change not only to the

manufacturer who executes the change but also to the next step manufacturers in advance. Naturally, if a change is one which requires quality evaluation or equipment investment, collaboration with the next step manufacturers should be initiated appropriately from the planning stage.