

20020994

(別添2)

厚生労働科学研究費補助金  
医薬安全総合研究事業

医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法  
に関する研究 (H14-医薬-04)

平成14年度総括・分担研究報告書

主任研究者 檜山 行雄

平成15(2003)年 4月

(別添3)

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- 医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究 ----- 1  
檜山 行雄

### II. 分担研究報告書

1. 医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的手法に関する研究----- 11  
檜山 行雄

(添付資料名)

- 分科会報告書A 品質保証システムに関わる研究  
分科会報告書B 薬事法制とガイドライン  
分科会報告書C 医薬品の研究開発から生産にいたる必要な情報とその流れ  
分科会報告書D 品質試験室の管理及び市販後安定性、アンケート結果  
海外出張報告書

2. 原材料の変動が医薬品添加剤の品質に及ぼす影響とその対策に関する研究----- 19  
木嶋 敬二

3. 医薬品内服固形製剤工場のGMPハード対応に関する指針 ----- 45  
武田 豊彦

(別添4)

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究（H14-医薬-04）

総括研究報告書

主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

医薬品の品質確保のため、省令GMP基準が基本要件として示されている。しかし、その内容は包括的な事項にとどまり、具体的な要求事項や品質システムの運用の仔細が定まっていない。このため、医薬品開発、製造、流通、行政規制等を取り巻く技術や状況に相応した品質システムのあり方・手法をまとめ、3年計画でグローバルに通用する指針として提供することを目的とした。本年度はA品質システム、B薬事法制・ガイドラインのあり方、C技術移転・変更管理、D試験室の管理・市販後安定性試験の4つのテーマをとりあげた。米国FDA及び製薬企業での聞き取り調査も行った。品質システムに関する検討では“品質保証システムを明文化し、運用することにより、恒常的に扱う医薬品に係わる全ての品質を管理できることを約束する”ことなどを含め55項目の要件を抽出した。薬事法体系の調査では、法体系をわかりやすくまとめること、品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者・製造管理責任者、逸脱管理、変更管理、製品品質の照査、自己点検・内部監査、および教育訓練が最重要課題と結論した。技術移転の解析からは、開発根拠データを“開発レポート”にまとめること、設計段階の医薬品の機能と品質を保証できる規格設定、開発部門の技術移転への関与の重要性を示した。品質試験室管理の議論では、逸脱対処、データのトレーサビリティ、市販後安定性確保など重要11項目の提言をした。米国では21世紀型GMPが推進され、医薬品国際調和会議（ICH）でGMPをとりあげる動きがある。これらの調査研究結果を基にし、具体的ガイドラインの作成および査察マニュアルの作成を平成15年度以降行うことが急務と考えられる。

天然素材を原料にもつ医薬品添加剤の品質を確保するには、GMP管理のみでは不十分で出発原料の品質まで遡った品質確保の方法とその対策が必要である。原材料の品質対策がどのようになされているかの実態把握をアンケートおよび聞き取り詳細調査で実施した。BSE（TSE）、GMOに関する安全性証明システムは、EDQM、IPハンドリングシステムが信頼性を保証している。更に天然物由来の製品の場合、①原料由来の徹底調査と危険性の排除、これらを考慮した原料品質規格と品質チェック方法の確立。②農場の指導、管理等の実施（農薬管理、品質管理等）更に、専門入手ルートの確保などが行なわれている。しかし、これらのシステムが運用できるのは限られた企業、国であるので今後中小メーカーをも含めた品質確保システムの可能性についても検討する。

医薬品固形製剤工場についてのGMPハード指針作成の初年度として、作成の方針・基本構成計画の策定をした上、文献・資料の収集と必要な翻訳を行なった。10章および付属資料から成る全体構成のうち、4章の1次原案及び付属資料の基本構想を作成した。

分担研究者

木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会 事務局長

武田豊彦 石川島プラントエンジニアリング 顧問

## A. 研究目的

医薬品の品質の確保は、省令GMP基準への適合が義務とされ、品質を確保するために必要な基本要件が示されている。しかし、その内容は包括的な事項にとどまり、具体的な要求事項や品質システムの運用の仔細が定まっていない。このため、医薬品開発、製造、流通、行政規制等を取り巻く技術や状況に相応した品質システムのあり方・手法をまとめ、3年計画でグローバルに通用する指針として提供することを目的とした。本年度は(a)品質システム、(b)薬事法制・ガイドラインのあり方、(c)技術移転・変更管理、(d)試験室の管理・市販後安定性試験の4つのテーマをとりあげ各々分科会を設け調査研究をすすめた。米国FDA及び製薬企業での聞き取り調査も行った(e)。

(a)「品質保証システムで扱うべく項目（品質保証システムに必要なガイドラインの項目）」について調査・研究し、項目の立案を行なう。立案する項目はISO13485やCFR21:Part820の品質マネジメントの項目と協調することを主旨とする。また、品質保証システムの本質はGMP、GQP、GVPを適用範囲とし、総括製造販売責任者の活動責任にも関わる事象であるため、省令の「解説」あるいは「前文」を立案する。

(b)製造所における品質保証システムにかかわるGMP上の課題と問題点について現状の法制体系と製造実務の両面から考察し、その結果を法制に関する提言として、根拠とともにまとめる。

(c)医薬品の研究開発から生産に至るまでに生み出される情報とその流れを整理類別した上で、技術移転に必要な情報とその伝達ルートに対しての考察を行う。また、これらの情報に基づいてなされた技術移転の成果としての製造・試験標準に対しての生産開始後の変更管理に対しても考察する。

(d)品質試験業務全般を俯瞰して、適切な業務のあり方、業務管理のあり方が如何にあるべきかを示し、具体性をもったガイドラインやマニュアル

ル類の整備を図るための検討を行う。

(e)アメリカにおける医薬品品質管理の現状と問題点を監視当局であるFDAと実際に品質管理を行っている企業を訪問することのより把握する。

(f)低加工度で天然素材を原料に持つ医薬品添加剤の品質を確保するには加工場のGMP管理のみでは不十分であり、出発原料の品質まで遡らざるを得ないのが実状である。そこで医薬品添加剤の原材料について、その変動が医薬品添加剤の品質に及ぼす影響とその対応について研究する。

(g)従来我が国では、GMPハード（薬局等構造設備規則）対応に関するまとまった解説・事例集がないため固形製剤工場のためのGMPハード対応の指針を作成することとした。

## B. 研究方法

(a)医薬品元売業者が医薬品の品質、有効性、安全性を確保するために、どのような“品質保証の仕組み（ハードウェア）”が必要かを調査・協議し、立案する。調査・協議する内容としては、品質保証の仕組みの中で、“管理すべく可能性のある枠組み項目”を調査に基づき抽出し、その枠組み項目ごとに協議する。協議に基づき、品質保証の仕組み（品質保証システム）のガイドに採用すべく“管理項目”を提言・結果として文書化する。調査・協議した項目を以下に示す。

1. 品質保証システムの必要性について
2. 品質保証システムの枠組み項目の抽出
  - 2-1 品質基本方針達成のための品質保証の要求と品質保証システムを遂行するための資源
  - 2-2 信頼性保証
  - 2-3 文書管理
  - 2-4 作業員と教育・訓練
  - 2-5 バリデーション
  - 2-6 年次報告・保管試料・安定性
  - 2-7 変更管理
  - 2-8 不具合と不合格品あるいは使用上での不良品

2-9 苦情対応

2-10 回収・警告

2-11 委受託に係わる仕組み

2-12 安全性情報

(b) 製造所における品質保証システムにかかわるGMP上の課題と問題点について行政と製造実務の両面から考察し、重要事項として以下の項目を抽出する。

1. 薬事法制の体系
2. 品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者の位置づけ
3. 製造管理責任者の位置づけ
4. 逸脱管理
5. 変更管理
6. 製品品質の照査
7. 自己点検と内部監査
8. 教育訓練

これらの課題と問題点に対し、CGMP・EU GMP・WHO GMP・ICH Q7Aを参照しつつ研究を実施し、その結果を提言とその根拠としてまとめた。提言には関連した補足事項や反対意見も必要に応じて追記し、わが国のGMPの現状を把握できるように努めた。GMPの課題や問題点を検討するにあたり、製造所が受託製造の専門業者である場合を前提とする。

(c) 医薬品の研究開発から生産にいたる必要な情報とながれを解析するため以下の5段階に整理し、原薬、製剤及び設備構築について考察する。

- 1) 品質設計
- 2) スケールアップ、品質変動要因の検出
- 3) 技術移転
- 4) バリデーションと生産
- 5) 市販後の変更管理

(d) 品質試験業務の適切な業務のあり方、業務管理のあり方の検討作業は、下記の方法により実施した。

- 1) process mapping の作成・重要なポイントの抽出。
- 2) 重要ポイントに関するアンケートの実施し現状を把握する。

3) Good practice の検討。

4) 現行省令に対する提言

(f) 天然物由来の添加剤に焦点を当て原材料まで遡った品質確保の方法について検討を加えた。最初の取り掛かりとして、既にながりの対策が取られている原料由来の品質問題、BSE(TSE)、GMO(genetically modified organism)、アレルギー等の問題を中心に原材料品質対策がどのようになされているかの実態把握のためのアンケートを実施した。アンケート対象は特に限定を加えず全ての添加剤につき実施した。アンケート調査の結果、既にBSE、GMP、アレルギー対策がとられており、これらに関する回答が多かったが、各対策の詳細内容に関してはアンケートから十分把握できなかった。また、安全性の証明に色々な種類の証明があることが判明した。その内容、信頼性等について違いが有りそうに思われたので、詳細は聞き取り調査にて把握することとした。

(g) 医薬品内服固形製剤工場のGMPハード対応は以下の順序・方法により、指針を作成することとした。

- 1) 協力研究者および各種技術者によるワーキンググループの編成
- 2) 指針作成の方針・日程計画の策定
- 3) 文献・資料の収集と検討
- 4) 1次および2次原案の作成と協力研究者・ワーキンググループによる検討
- 5) 2次原案についての地方庁・薬業界・医薬ハード関連業界関係者の意見集約
- 6) 最終原案完成

C. 研究結果

(a) 品質システムの調査・議論より「省令」あるいは「品質保証システムガイド」の前文案として以下を提言した。

“医薬品製造販売業者が製造販売する人に用いる全ての医薬品に対する品質保証とは、製造販売する医薬品の品質・有効性・安全性を確保する

こと、および収集した副作用報告に基づく適正使用を含めた安全性情報を継続的に医療機関及び患者に提供することである。医薬品の品質保証は、製造販売する医薬品の製造管理および品質管理はもちろんのこと出荷後の製品品質と適正使用のための情報提供を含めた総合的な事象であることから、組織全体に関わる。

医薬品製造販売業は、品質保証を達成するために必要な運用する組織、責任・権限、手順、工程並びに人的及び物的資源を統合した仕組みである品質保証システムを設ける。品質保証システムは、人に用いる全ての医薬品の品質保証を遂行するための目標を品質方針として制定し、目標達成のための管理項目とその管理方法、管理に関する手順、運用する組織と責任・権限、および運用を適正化するための人的及び物的資源を統合したものである。

品質保証システムに設ける管理項目は、「責任と権限、組織および資源に関する宣言（リスクアセスメントも含む）」、「文書管理に関する規定」、「自己点検と管理者監査に関する規定」、「製造管理に関する規定」、「品質管理に関する規定」、「教育・訓練に関する規定」、「バリデーションに関する規定」、「製造販売後の製品の安定性に関する規定」、「変更管理に関する規定」、「不合格品に関する規定」、「苦情処理に関する規定」、「回収・警告処理に関する規定」、「委受託製造に関する規定」、「製造販売後安全性管理に関する規定」、「製造・販売した製品に関わる年次報告（製造販売後の製品の安定性に関する規定）」である。”

「品質保証システム」のガイドラインに含むべき必要事項としては、システム全般規定では“品質保証システムを明文化し、運用することにより、恒常的に扱う医薬品に係わる全ての品質を管理できることを約束する”ことなどを含め「文書管理に関する規定」、「自己点検と管理者監査に関する規定」、「製造管理に関する規定」、「品質管理に関する規定」、「教育・訓練に関する規定」、「バリデーションに関する規定」、「製造販売後の製品の安

定性に関する規定」、「変更管理に関する規定」、「不合格品に関する規定」、「苦情処理に関する規定」、「回収・警告処理に関する規定」、「委受託製造に関する規定」、「製造販売後安全性管理に関する規定」、「製造・販売した製品に関わる年次報告（製造販売後の製品の安定性に関する規定）」、合計55項目を提案した。

(b) 薬事法制の問題解析と製造所の品質保証の現状解析より以下の提言を行う。

### 1. 薬事法制の体系

- 1) 薬局等構造設備規則（S36省令第2号、改正H6省令第4号）の内、医薬品の製造所に係わる事項をGMPに統合する。
- 2) GMPに関連する通知を事項ごとに統合・整理し、一連のGMP関係通知集付属書：Annexとして管理し、その位置づけを明確化する。

### 2. 品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者の位置づけ

- 1) 品質部門は現行の試験検査に関する業務に加え、品質保証に関わる業務を実施する。
- 2) 出荷判定の権限を「製造管理者」から「品質部門」に変更し、出荷判定者として複数名の指定を可とする。
- 3) 「品質管理責任者の業務」を「品質部門の業務」とする。

### 3. 製造管理責任者の位置づけ

GMP省令第6条における「製造管理責任者の業務」を「製造部門の業務」とする。

### 4. 逸脱管理

GMPに逸脱管理に係わる事項を付け加える。

### 5. 変更管理

- 1) GMPに変更管理に係わる事項を付け加える。

製造工程および試験検査を含む、すべての変更が対象である。

- 2) 1)に伴い、「変更管理のガイドライン」を作成する。

### 6. 製品品質の照査

- 1) 製品品質の照査の観点から、異常に対する照査に係わる事項をGMPに付け加える。
- 2) 1)に付随して、「製品品質の恒常性のための照査に関するガイドライン」を作成する。

#### 7. 自己点検と内部監査

- 1) GMPの自己点検について、「製造業者の全社的な品質保証体制の中での製造所の役割を自己評価する」という観点から、「内部監査」の要素を加える。
- 2) 1)に伴い、「自己点検と内部監査のガイドライン」を作成する。
- 3) 1)に伴い、「納入業者監査を含む購買管理のガイドライン」を作成する。

#### 8. 教育訓練

GMPの教育訓練について、「品質保証システムたるGMPの実施に必要な教育訓練」という観点から、補完と充実を図る。

(c) 医薬品の有効性、有用性、安全性、安定性を決定することになる品質の設計は、前臨床段階での諸試験から得られた薬物の有効性、安全性に関する情報をもとに臨床段階で得られる製剤としての有効性、安全性、安定性等の情報を加味して行われる。概ね臨床第2相試験の段階で設計された医薬品の品質は、その後の工業化検討、臨床第3相試験等を経て製造・試験標準が設定され、各種バリデーションによる妥当性検証を受けた上で製造品質へと落とし込まれ生産が開始される。生産が開始された後からも取得される様々なデータに基づいて標準が見なおされ、必要に応じて標準の変更が行われる。この過程は以下に示す5つの段階に大別される。

##### 1) 品質設計

商品としての医薬品の特性及び機能を設定する段階である。前臨床試験から得られた薬物の化学的・物理的特性、有効性、安全性、安定性などの諸情報をもとに、副作用の軽減、有効性の向上、流通時の安定性の確保、使用時の有用性の付与などの特性と機能を設計する。いわゆる製剤設計で

ある。前臨床後期から臨床第2相にかけて実施される。

##### 2) スケールアップ、品質変動要因の検出

設計された品質通りの医薬品を実際に製造するために行う、いわゆる工業化研究である。

小スケールの実験をもとに設計された品質の医薬品を工業的に生産可能とするためのスケールアップ検討と安定した品質を確保するための変動要因の検出、制御方法を確定し製造処方を選定する。

##### 3) 技術移転

上記で設定された製造処方を実際の生産施設で実現するために必要な技術情報の受け渡しである。従来は同一会社内の技術部門から生産部門への標準の受け渡し、技術指導といった側面が強かった。薬事法改正で見込まれる委受託製造の増加を踏まえた上で、医薬品の品質を確保するためにどのような情報をどの程度技術移転すべきかが問われる。

##### 4) バリデーションと生産

技術移転された製造処方に基づく安定した生産が可能であることを、各種バリデーションにより検証した上で生産が開始される。バリデーションの実施主体が被移転側である生産施設であることは言うまでも無いことであるが、対象医薬品に特有のものについては、原則として移転側である技術部門（委託元）が責任を持つべきであろう。

##### 5) 市販後の変更管理

医薬品の生産が開始されて市場に流通されだした以降にもたらされる様々な情報、例えば生産時の工程管理データの解析から得られる得率向上や品質改善提案、異常・事故の分析による工程改善提案、また流通段階から得られた苦情、改善要望などに基き、様々な種類の変更管理が行われ、現在これらの一部は製造承認後の承認事項の一部変更、構造設備の一部変更などの法規制の元で実施されている。薬事法の改正を踏まえれば、今後の変更管理のあるべき姿と法規制のあり方についての見直しが必要であり、本研究ではそのための議論の材料をも提供した。

技術移転・変更管理の議論からの省令・ガイドラ

インへの提言は以下の2点である。

- \* 医薬品開発から製造に至る品質保証を実現するため、「開発レポート」に相当するデータをまとめておくこと。
- \* 設計段階で意図した機能、製品特性を十分に管理できる規格（承認規格+ $\alpha$ ）を設定し、これを根拠をふくめ第三者に開示できるようにすること。

(d) 品質管理室における典型的作業のプロセスマッピング-各プロセスにおける重要ポイントの抽出-の結果は以下のとおりである。

1. 試験立案
  - ・試験計画書作成、承認システム
  - ・試験法 SOP 及び試験に関する操作全般の SOP があることの確認
  - ・試験法バリデーションデータがあることの確認
2. 検体採取
  - ・母体の均一性の確認
  - ・採取記録（採取者、採取年月日、採取場所等）
3. 検体の配布
  - ・検体の同定/確認
  - ・配布記録（出納、配布者、配布年月日等）
  - ・保存方法/場所
  - ・検体と対応する試験法 SOP の確認
4. 試験の実施
  - ・実施許可、承認のシステム
  - ・試験法 SOP に従った操作であることの確認
  - ・試験装置/設備の適合性確認
  - ・試薬、試液の適合性確認
  - ・標準品の管理
5. 試験データの記録・解析
  - ・生データの取り扱い、記録/保管方法
  - ・第3者によるデータ確認システム
  - ・結果の報告システム
  - ・異常値（OOS）の取り扱い
  - ・再試験の判断
  - ・成績書の作成

## 6. 総合判定

- ・判定結果の報告、承認システム

## 7. 表示ラベルの管理

- ・出納、なつ印

## 8. 参考品管理

- ・採取記録/出納管理
- ・保存条件
- ・保存中の品質確認（安定性モニタリングシステムの設置）

品質試験室関係アンケートの回答集計及び考察を通して、現行GMP省令について議論を行い、以下の項目について、付加あるいは強化を提案した。

- ① 「保存品・参考品の管理」の一層の具体化。
- ② 「品質試験に係る施設・設備」のあり方及び管理の明確化。
- ③ 「試験品の採取」方法等の一層の具体化。
- ④ 「逸脱（OOSなど）」への対処の明文化。
- ⑤ 「（試験法の）技術移管」の対処の明文化。
- ⑥ 「試験法の検証（バリデーション）」の明確化。
- ⑦ 「データの保証」の担保。
- ⑧ 「データのトレーサビリティ」の担保。
- ⑨ 「市販後安定性」の確保。
- ⑩ 「（試験室における）変更管理」の明文化。
- ⑪ 「年次報告」システムの導入。

(e) アメリカの規制当局および企業の聞き取り調査では、現在のGMPはほぼ妥当なものであるとしながらも、一部で形骸化も見られ、また、業務の効率性、あるいは新技術の振興といった時代の要請には応えられないとの指摘も少なからずあった。規制当局FDAでは監視・査察の効率性を図るためリスクに基づいたのルール作り、PAT(Process Analytical Technology)を柱とする新技術の振興を含んだ21世紀型GMPの検討を始めたことの説明を受けた（添付海外出張報告書参照）。FDAは、2003年2月にはその中間報告を行ない、医薬品国際調和会議(ICH)でGMPをとりあげるよう提案した。



(f)添加剤の原材料アンケートの結果は以下のよう要約される。

アレルギー・BSE・GMOは証明書で対応しているが、証明書内容の詳細についてはヒアリング詳細調査等更に把握する必要がある。

#### 1) 原料のアレルギー、BSE,GMO対策

- ・原料供給元の発行する証明、原産地証明、原料の特定等で対応している。
- ・証明書はアンケートの回答では不明確であるが、企業発行の証明から政府等公的機関発行のものまである。
- ・その発行システム/信頼性には若干バラツキがありそうである。

#### 2) 原料の異物対策

供給元と個別に締結した品質規格の運用、工程ろ過・篩過等による除去、供給元の査察管理等で対応している。

個別の問題が多い医薬品メーカーの関心は高いと思われるが製品毎の各論になるので今回の調査からは外すこととした。

#### 3) 品質変動

当初の予想通り、品質変動は天然系で問題となっている。個別の品質規格等は異物対策と同様であるが、原料ソース特定、ルート特定等で対応しているケースもある。原料により対策は分かれるが今回の調査の主旨に合致しているため、天然系原料に的を絞り詳細調査を実施する。

これまでの内容から詳細調査対象項目を選択した。乳糖、ゼラチンなど10品目についてアレルギー、BSE、GMO、VIRUS、農業および品質の変動の詳細な調査が必要と考えられた。一つの種類で複数の項目に対応しているものがあるので、対象品目10個程度であるが、十分な情報が得られると思われる。

(g)医薬品内服固形製剤工場のGMPハード対応指針作成には3名の協力研究者、8名のワーキンググループ委員を編成し、10章からなる指針の

構成を決め、担当者を定め、日程計画を定めた。また付属資料として「GMPハード関連法規類のデータベースのプロトタイプ構築—空調、製造用水関係について—」を作成することとした。また有用な文献であるISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) のBASELINE Vol.4(製造用水編)の必要な箇所の和訳と検討を行った。さらに、10章から構成する指針のうち、第1章「はじめに」、第2章「総論」、第5章「空調システム」及び第6章「製造用水システム」の1次原案を作成・検討した。また、「GMPハード関連法規類のデータベースのプロトタイプ構築」の基本構想を作成した。

#### D. 考察

(a)医薬品製造販売業者が製造販売する人に用いる医薬品（および医療用具）の関わる品質保証を達成するには、製品の設計・製造施設工程の設計および原料・材料の購買から製造・品質管理・出荷までだけでなく、流通中の品質確保および医療機関・患者へサービス（苦情に対する適正回答、副作用情報の提供と服薬指導）も含め、全社的に全員が理解・共有し、遂行できる仕組みが企業には必要である。したがって、本研究の2年目からは、品質保証システムのガイドラインの各項目を医薬品製造販売業者が仕組みとして達成するための「品質保証指針の作成方法」と「分担業者の品質保証システムのあり方」について調査研究する。一方行政側にも、本研究で示したような品質保証システムの目的を省令・ガイドライン前文に記載するなどの工夫が必須であろう。

(b)現在の日本の品質保証に関する薬事法体系は海外の法体系と比較すると、一つにまとまっていないため理解が難しい。改正薬事法下の技術的要件がまとまり次第、規制体系をわかりやすくまとめることが重要である。薬事法制の現状解析および製造実務の解析から抽出された重要事項はすべて前項の品質保証システムからの解析に含ま

れ、二つの調査研究結果は相互に一致している。ここで提案されたガイドラインは改正薬事法施行前にすみやかに作成する必要がある。また、薬事法制の現状解析および製造実務の解析の過程で整理された情報・論点は今後のガイドライン作成時のベースとして使用されることを期待される。

(c) 医薬品開発から製造に至る品質保証を実現するためには、開発レポートに相当するデータをまとめておくことが重要である。製品開発ファイルの移管に関して、製品開発に係る技術資料、もしくはそれに相当する資料の移管を考慮する必要がある。組成に関する情報（設定根拠）、製法に関する情報（設定根拠）などを文書化して移管することは必須であり、文書の移管を義務付けることも必要である。また、これらの資料は製造委託する場合にも必要な部分を移管する必要があると考える。バリデーションの実施主体が被移転側である生産施設であるが、対象医薬品に特有のものについては、原則として移転側である技術部門（委託元）が責任を持つべきであろう。設計段階で、意図した機能、製品特性を十分に管理できる規格（承認規格+ $\alpha$ ）を設定し、これを第三者に開示できるように根拠を含め文書化することが必要である。品質設計が完成した段階で最終的な製品の品質が明確になっているべきであり、これが基準となつてはじめてスケールアップや技術移転が可能になる。これらを明示した資料が移管されるべきであり、製品の品質については販売会社が最終的な責任を有する。当該製品が意図する性能（薬効）を発揮することを保証するために必要な項目、範囲を明確にしたものが規格であり、製品の特性に対して必要十分な規格が設定されているか規格、規格項目の妥当性を盛り込む必要がある。規格の妥当性を保証するための資料は開発レポートになり、最終的に規格値に適合することが求められ、科学的品質保証を実現することが出来ると考える。

(d) 品質試験に係る分野は、具体的な試験内容が多岐にわたることから、包括的なGMPの括りの中で、製造分野などに比較して現場の裁量に任せ

られてきた部分が、かなり大きいことが考えられる。また、実際の試験内容については、社内秘的なものとして扱われる傾向にあり、具体的な内容をオープンに議論する機会は、かなり少ないものと推測される。そのため、品質管理の方法に関しても、各社毎に独自の考え方で実施されている可能性や、それが相互的・客観的な評価を得ないままに行われていることも考えられる。今回、アンケート調査を行うことによって、現場における品質試験に係る実態が、ある程度把握出来たものと考えられる。今後、さらに実態を解析しつつ、品質試験業務がどのようにあることが望ましいのかを検討して行く必要がある。また、製薬企業全体の現状が広く認識されることは、品質管理に対する各企業の客観的な現状認識にも繋がることが考えられ、その面での意義も大きい。GMP上、本来の品質試験室の役割に照らして、重要なものが何であるのか、また、品質試験室の管理がどのように行われるべきなのかを、出来るだけ明確にして、認識された問題に対応できるような有効性の高いガイドラインやマニュアル類の整備を図る必要がある。また、純粋に理化学的な分析試験のみならず、生化学的な試験、微生物、動物、培養細胞などを用いた試験、あるいは、工程管理的な試験や環境試験など、様々な内容や場合に応じた good practice を提供出来るような検討を展開して行く必要がある。

(e) 医薬品添加剤の原材料の調査研究にあたって、次のような問題点を念頭に計画をたてることにした。

1) 材料の品質変動が製品品質へ大きく影響がある場合製品の品質はどのように確保されているか？

2) 原材料工程の把握：原材料入手に至る工程はどの程度把握されているのか？調査票・原料メーカー査察、変更管理についてどのようになっているか？

3) 品質制御が難しい原料、容易な原料：

医薬品添加剤に使用される原料は多種多様である

がその起源からおおきく5種に分けられる。この中で、品質確保が難しいと思われるのは天然物や栽培製品である。発酵製品や合成製品は工業製品で一定の品質の物を作成するのは比較的容易だと思われる。無機物の一部製品も天然物と言えるものがあるが、一般に精製操作は前2者に比べ容易だと思われる。

栽培原料はある程度人為的に制御可能ではあるが、日々の天候、産地の気候・風土、栽培者毎の管理の違い等によりおおきく品質が変化する。これらの変動を防ぐため、産地限定、契約栽培、大規模プランテーション等の手段がとられていると思われる。

これらの中では場合によっては産地等を保証する産地証明の確保も重要な要因となる。また極端な場合、契約直送等の手段が講じられることもある。このような原料の代表は澱粉、カカオ脂、大豆油、蔗糖等の農産物、乳糖、カゼイン、ゼラチン等の畜産物がある。品質確保の手段は各社各様であるが、類似物質毎にどのような工夫がなされ、品質が保証されているかを今後調査してみたい。添加剤製造企業の中では既にBSE、GMO、アレルギーの対策が取られているが、各対策の詳細内容に関してはアンケートからは十分な把握ができなかった。詳細内容は今後の詳細調査に委ねることとした。詳細調査結果から、BSEのEDQMの取得にしても、GMOのIP (Identity Preserved Handling) ハンドリングにしても、これらのシステムが運用できるのは限られた企業、国であってその他多くの企業や国では上記システムな未完成である。また、原料調達コントロールが可能な企業やグループも全体の添加剤供給からすれば一部に過ぎない可能性がある。今後これらの実態を調査研究し、中小規模企業をも含めた品質保証システムの可能性につき検討したい。

## E. 結論

薬事法の改正、米国など海外での動きを踏まえ、

本研究結果をもとに品質保証システムの指針を、技術面においては科学的に、運用面では有効性・効率性を考慮し早急に整備・構築する必要がある。今回の調査研究で開かれた議論の手法を用いることにより、従来のGMPの枠組みを超えた“全社的な品質への約束”、“研究開発部門のGMPへの関与”など有意義な新しい重要点が見出された。この二点は企業のシステムのみならず行政のシステムにも今後おおきなインパクトを与えるであろう。

添加剤製造メーカーでは、BSE、GMO、アレルギーの対策はとられているが、アンケートから把握できない部分は詳細な調査を行った。すなわち、BSE、GMOに対する安全性証明システムはEDQMやIPハンドリングが信頼性を保証している。更に、天然物由来製品については、原料由来の徹底調査、それに関しての原料品質規格の締結と品質チェック方法の確立及び原材料調達のコントロールなどが実施されていることがわかった。

## F. 健康被害情報

なし。

## G. 研究発表

なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

-blank page-

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究（H14-医薬-04）

分担研究報告書

医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的な手法に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

医薬品の品質確保のため、省令GMP基準が基本要件として示されている。しかし、その内容は包括的な事項にとどまり、具体的な要求事項や品質システムの運用の仔細が定まっていない。このため、医薬品開発、製造、流通、行政規制等を取り巻く技術や状況に相応した品質システムのあり方・手法をまとめ、3年計画でグローバルに通用する指針として提供することを目的とした。本年度はA品質システム、B薬事法制・ガイドラインのあり方、C技術移転・変更管理、D試験室の管理・市販後安定性試験の4つのテーマをとりあげ各々分科会を設け調査研究をすすめた。米国FDA及び製薬企業での聞き取り調査も行った。品質システムに関する検討では“品質保証システムを明文化し、運用することにより、恒常的に扱う医薬品に係わる全ての品質を管理できることを約束する”ことなどを含め55項目の要件を抽出した。薬事法体系の調査では、法体系をわかりやすくまとめること、品質部門の役割と製造管理者・品質管理管理責任者・製造管理責任者の役割、逸脱管理、変更管理、製品品質の照査、自己点検・内部監査、および教育訓練が最重要課題と結論した。技術移転の解析からは、開発根拠データを“開発レポート”にまとめること、設計段階の医薬品の機能と品質を保証できる規格設定、開発部門の技術移転への関与の重要性を示した。品質試験室管理の議論では、逸脱対処、データのトレーサビリティ、市販後安定性確保など重要11項目の提言をした。米国ではリスクを基礎にした査察ルール、新技術振興を含む21世紀型GMPを推進され、さらには医薬品国際調和会議(ICH)でGMPをとりあげる動きがある。これらの調査研究結果を基にし、具体的ガイドラインの作成および査察マニュアルの作成を平成15年度以降行うことが急務と考えられる。

研究協力者

西畑利明(参天製薬)、小山靖人(藤沢薬品)、森川馨(国立衛研化学物質情報部)、  
只木晋一(埼玉県衛生研)、橋本霞人(千代田化工建設)、今井昭生(E-ザイ)、  
柳原義彦(大阪府健康福祉部)、寺本正己(大阪府健康福祉部)、石井勇司(静岡県健康福祉部)、  
齋藤明男(群馬県保健福祉部)、坂本知昭(国立衛研薬品部)、原芳昭(ザ・トリクス)、  
西岡和幸(参天製薬)、伊井義則(小野薬品)、香川一浩(東京都健康局)、片山博仁(藤沢薬品)、  
紀井良明(メルシャン)、小林弘兵衛(塩野義製薬)、道野浩志(田辺製薬)、  
松寺栄一(大日本製薬)、山田博忠(住友製薬)、和田征夫(田辺製薬)、齊藤泉(塩野義製薬)、  
三川正明(ファルマシア)、池田一史(田辺製薬)、木村行彦(中外製薬)、大池敦夫(藤沢薬品)、  
川上良一(藤沢薬品)、渡辺恵市郎(日揮)、井崎正夫(三菱ウェルファーマ)、  
香取典子(国立衛研薬品部)、佐川智子(帝人)、奥田晴宏(国立衛研有機化学部)、  
小嶋茂雄(国立衛研薬品部)、松原俊彦(山之内製薬)、武田豊彦(石川島プラント)、  
木嶋敬二(日本医薬品添加剤協会)、宮本公人(旭化成)、長江晴男(ゼリア新薬)、  
内山充(薬剤師研修センター)

## A. 研究目的

医薬品の品質の確保は、省令GMP基準への適合が義務とされ、品質を確保するために必要な基本要件が示されている。しかし、その内容は包括的な事項にとどまり、具体的な要求事項や品質システムの運用の仔細が定まっていない。このため、医薬品開発、製造、流通、行政規制等を取り巻く技術や状況に相応した品質システムのあり方・手法をまとめ、3年計画でグローバルに通用する指針として提供することを目的とした。本年度は(a)品質システム、(b)薬事法制・ガイドラインのあり方、(c)技術移転・変更管理、(d)試験室の管理・市販後安定性試験の4つのテーマをとりあげ各々分科会を設け調査研究をすすめた。米国FDA及び製薬企業での聞き取り調査も行った(e)。

(a)「品質保証システムで扱うべく項目（品質保証システムに必要なガイドラインの項目）」について調査・研究し、項目の立案を行なう。立案する項目はISO13485やCFR21:Part1820の品質マネジメントの項目と協調することを主旨とする。また、品質保証システムの本質はGMP、GQP、GVPを適用範囲とし、総括製造販売責任者の活動責任にも関わる事象であるため、省令の「解説」あるいは「前文」を立案する。

(b)製造所における品質保証システムにかかわるGMP上の課題と問題点について現状の法制体系と製造実務の両面から考察し、その結果を法制に関する提言として、根拠とともにまとめる。

(c)医薬品の研究開発から生産に至るまでに生み出される情報とその流れを整理類別した上で、技術移転に必要な情報とその伝達ルートに対しての考察を行う。また、これらの情報に基づいてなされた技術移転の成果としての製造・試験標準に対しての生産開始後の変更管理に対しても考察する。

(d)品質試験業務全般を俯瞰して、適切な業務のあり方、業務管理のあり方が如何にあるべきかを示し、具体性をもったガイドラインやマニュアル類の整備を図るための検討を行う。併せて市販

後安定性の問題についても検討する。

(e)アメリカにおける医薬品品質管理の現状と問題点を監視当局であるFDAと実際に品質管理を行っている企業を訪問することにより把握する。

## B. 研究方法

(a)医薬品元売業者が医薬品の品質、有効性、安全性を確保するために、どのような“品質保証の仕組み（ハードウェア）”が必要かを調査・協議し、立案する。調査・協議する内容としては、品質保証の仕組みの中で、“管理すべく可能性のある枠組み項目”を調査に基づき抽出し、その枠組み項目ごとに協議する。協議に基づき、品質保証の仕組み（品質保証システム）のガイドに採用すべく“管理項目”を提言・結果として文書化する。調査・協議した項目を以下に示す。

1. 品質保証システムの必要性について
2. 品質保証システムの枠組み項目の抽出
  - 2-1 品質基本方針達成のための品質保証の要求と品質保証システムを遂行するための資源
  - 2-2 信頼性保証
  - 2-3 文書管理
  - 2-4 作業員と教育・訓練
  - 2-5 バリデーション
  - 2-6 年次報告・保管試料・安定性
  - 2-7 変更管理
  - 2-8 不具合と不合格品あるいは使用上での不良品
  - 2-9 苦情対応
  - 2-10 回収・警告
  - 2-11 委受託に係わる仕組み
  - 2-12 安全性情報

(b)製造所における品質保証システムにかかわるGMP上の課題と問題点について行政と製造実務の両面から考察し、重要事項として以下の項目を抽出する。

1. 薬事法制の体系
2. 品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者の位置づけ
3. 製造管理責任者の位置づけ

4. 逸脱管理
5. 変更管理
6. 製品品質の照査
7. 自己点検と内部監査
8. 教育訓練

これらの課題と問題点に対し、CGMP・EU GMP・WHO GMP・ICH Q7Aを参照しつつ研究を実施し、その結果を提言とその根拠としてまとめた。提言には関連した補足事項や反対意見も必要に応じて追記し、わが国のGMPの現状を把握できるように努めた。GMPの課題や問題点を検討するにあたり、製造所が受託製造の専門業者である場合を前提とする。

(c) 医薬品の研究開発から生産にいたる必要な情報とながれを解析するため以下の5段階に整理し、原薬、製剤及び設備構築について考察する。

- 1) 品質設計
- 2) スケールアップ、品質変動要因の検出
- 3) 技術移転
- 4) バリデーショと生産
- 5) 市販後の変更管理

(d) 品質試験業務の適切な業務のあり方、業務管理のあり方の検討作業は、下記の方法により実施した。

- 1) process mapping の作成・重要なポイントの抽出。
- 2) 重要ポイントに関するアンケートの実施し現状を把握する。
- 3) Good practice の検討。
- 4) 現行省令に対する提言

## C. 研究結果

(a) 品質システムの調査・議論より「省令」あるいは「品質保証システムガイド」の前文案として以下を提言した。

“医薬品製造販売業者が製造販売する人に用いる全ての医薬品に対する品質保証とは、製造販売する医薬品の品質・有効性・安全性を確保すること、および収集した副作用報告に基づく適正使用を含めた安全性情報を継続的に医療機関及び患者に提供することである。医薬品の品質保証は、

製造販売する医薬品の製造管理および品質管理はもちろんのこと出荷後の製品品質と適正使用のための情報提供を含めた総合的な事象であることから、組織全体に関わる。

医薬品製造販売業は、品質保証を達成するために必要な運用する組織、責任・権限、手順、工程並びに人的及び物的資源を統合した仕組みである品質保証システムを設ける。品質保証システムは、人に用いる全ての医薬品の品質保証を遂行するための目標を品質方針として制定し、目標達成のための管理項目とその管理方法、管理に関する手順、運用する組織と責任・権限、および運用を適正化するための人的及び物的資源を統合したものである。

品質保証システムに設ける管理項目は、「責任と権限、組織および資源に関する宣言（リスクアセスメントも含む）」、「文書管理に関する規定」、「自己点検と管理者監査に関する規定」、「製造管理に関する規定」、「品質管理に関する規定」、「教育・訓練に関する規定」、「バリデーショに関する規定」、「製造販売後の製品の安定性に関する規定」、「変更管理に関する規定」、「不合格品に関する規定」、「苦情処理に関する規定」、「回収・警告処理に関する規定」、「委受託製造に関する規定」、「製造販売後安全性管理に関する規定」、「製造・販売した製品に関わる年次報告（製造販売後の製品の安定性に関する規定）」である。”

「品質保証システム」のガイドラインに含むべき必要事項としては、システム全般規定では“品質保証システムを明文化し、運用することにより、恒常的に扱う医薬品に係わる全ての品質を管理できることを約束する”ことなどを含め「文書管理に関する規定」、「自己点検と管理者監査に関する規定」、「製造管理に関する規定」、「品質管理に関する規定」、「教育・訓練に関する規定」、「バリデーショに関する規定」、「製造販売後の製品の安定性に関する規定」、「変更管理に関する規定」、「不合格品に関する規定」、「苦情処理に関する規定」、「回収・警告処理に関する規定」、「委受託製造に

関する規定」、「製造販売後安全性管理に関する規定」、「製造・販売した製品に関わる年次報告（製造販売後の製品の安定性に関する規定）」、合計55項目を提案した。（添付分科会報告A 9-15 ページ参照）

(b) 薬事法制の問題解析と製造所の品質保証の現状解析より以下の提言を行う。現状解析、問題点、提言の根拠は添付の分科会報告書Bを参照されたい。

#### 1. 薬事法制の体系

1) 薬局等構造設備規則（S 3 6 省令第2号、改正H 6 省令第4号）の内、医薬品の製造所に係る事項をGMPに統合する。

2) GMPに関連する通知を事項ごとに統合・整理し、一連のGMP関係通知集を付属書：Annexとして管理し、その位置づけを明確化する。

#### 2. 品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者の位置づけ

1) 品質部門は現行の試験検査に関する業務に加え、品質保証に関わる業務を実施する。

2) 出荷判定の権限を「製造管理者」から「品質部門」に変更し、出荷判定者として複数名の指定を可とする。

3) 「品質管理責任者の業務」を「品質部門の業務」とする。

#### 3. 製造管理責任者の位置づけ

GMP省令第6条における「製造管理責任者の業務」を「製造部門の業務」とする。

#### 4. 逸脱管理

GMPに逸脱管理に係わる事項を付け加える。

#### 5. 変更管理

1) GMPに変更管理に係わる事項を付け加える。

製造工程および試験検査を含む、すべての変更が対象である。

2) 1) に伴い、「変更管理のガイドライン」を作成する。

#### 6. 製品品質の照査

1) 製品品質の照査の観点から、異常に対する照査に係わる事項をGMPに付け加える。

2) 提言1に付随して、「製品品質の恒常性のための照査に関するガイドライン」を作成する。

#### 7. 自己点検と内部監査

1) GMPの自己点検について、「製造業者の全社的な品質保証体制の中での製造所の役割を自己評価する」という観点から、「内部監査」の要素を加える。

2) 1) に伴い、「自己点検と内部監査のガイドライン」を作成する。

3) 1) に伴い、「納入業者監査を含む購買管理のガイドライン」を作成する。

#### 8. 教育訓練

GMPの教育訓練について、「品質保証システムたるGMPの実施に必要な教育訓練」という観点から、補完と充実を図る。

(c) 医薬品の有効性、有用性、安全性、安定性を決定することになる品質の設計は、前臨床段階での諸試験から得られた薬物の有効性、安全性に関する情報をもとに臨床段階で得られる製剤としての有効性、安全性、安定性等の情報を加味して行われる。概ね臨床第2相試験の段階で設計された医薬品の品質は、その後の工業化検討、臨床第3相試験等を経て製造・試験標準が設定され、各種バリデーションによる妥当性検証を受けた上で製造品質へと落とし込まれ生産が開始される。生産が開始された後からも取得される様々なデータに基づいて標準が見なおされ、必要に応じて標準の変更が行われる。この過程は以下に示す5つの段階に大別される。

##### 1) 品質設計

商品としての医薬品の特性及び機能を設定する段階である。前臨床試験から得られた薬物の化学的・物理的特性、有効性、安全性、安定性などの諸情報をもとに、副作用の軽減、有効性の向上、流通時の安定性の確保、使用時の有用性の付与などの特性と機能を設計する。いわゆる製剤設計である。前臨床後期から臨床第2相にかけて実施さ



れる。

2) スケールアップ、品質変動要因の検出設計された品質通りの医薬品を実際に製造するために行う、いわゆる工業化研究である。

小スケールの実験をもとに設計された品質の医薬品を工業的に生産可能とするためのスケールアップ検討と安定した品質を確保するための変動要因の検出、制御方法を確定し製造処方決定する。

### 3) 技術移転

上記で設定された製造処方を実際の生産施設で実現するために必要な技術情報の受け渡しである。

従来は同一会社内の技術部門から生産部門への標準の受け渡し、技術指導といった側面が強かった。薬事法改正で見込まれる委受託製造の増加を踏まえた上で、医薬品の品質を確保するためにどのような情報をどの程度技術移転すべきかが問われる。

### 4) バリデーションと生産

技術移転された製造処方に基づく安定した生産が可能であることを、各種バリデーションにより検証した上で生産が開始される。バリデーションの実施主体が被移転側である生産施設であることは言うまでも無いことであるが、対象医薬品に特有のものについては、原則として移転側である技術部門（委託元）が責任を持つべきであろう。

### 5) 市販後の変更管理

医薬品の生産が開始されて市場に流通されだした以降にもたらされる様々な情報、例えば生産時の工程管理データの解析から得られる得率向上や品質改善提案、異常・事故の分析による工程改善提案、また流通段階から得られた苦情、改善要望などに基づき、様々な種類の変更管理が行われ、現在これらの一部は製造承認後の承認事項の一部変更、構造設備の一部変更などの法規制の元で実施されている。薬事法の改正を踏まえれば、今後の変更管理のあるべき姿と法規制のあり方についての見直しが必要であり、本研究ではそのための議論の材料をも提供した。（詳細結果は添付分科会 C 報告書参照）

技術移転・変更管理の議論からの省令・ガイド

ラインへの提言は以下の2点である。

\* 医薬品開発から製造に至る品質保証を実現するため、“開発レポート”に相当するデータをまとめておくこと。

\* 設計段階で意図した機能、製品特性を十分に管理できる規格（承認規格+ $\alpha$ ）を設定し、これを根拠をふくめ第三者に開示できるようにすること。

(d) 品質管理室における典型的作業のプロセスマッピング各プロセスにおける重要ポイントの抽出の結果は以下のとおりである。

#### 1. 試験立案

- ・試験計画書作成、承認システム
- ・試験法 SOP 及び試験に関する操作全般の SOP があることの確認

・試験法バリデーションデータがあることの確認

#### 2. 検体採取

- ・母体の均一性の確認
- ・採取記録（採取者、採取年月日、採取場所等）

#### 3. 検体の配布

- ・検体の同定/確認
- ・配布記録（出納、配布者、配布年月日等）
- ・保存方法/場所
- ・検体と対応する試験法 SOP の確認

#### 4. 試験の実施

- ・実施許可、承認のシステム
- ・試験法 SOP に従った操作であることの確認
- ・試験装置/設備の適合性確認
- ・試薬、試液の適合性確認
- ・標準品の管理

#### 5. 試験データの記録・解析

- ・生データの取り扱い、記録/保管方法
- ・第3者によるデータ確認システム
- ・結果の報告システム
- ・異常値（OOS）の取り扱い
- ・再試験の判断
- ・成績書の作成

#### 6. 総合判定

・判定結果の報告、承認システム

#### 7. 表示ラベルの管理

・出納、なつ印

#### 8. 参考品管理

・採取記録／出納管理

・保存条件

・保存中の品質確認（安定性モニタリングシステムの設置）

品質試験室関係アンケートの回答集計及び考察（添付分科会D報告書参照）を通して、現行GMP省令について議論を行い、以下の項目について、付加あるいは強化を提案した。

- ① 「保存品・参考品の管理」の一層の具体化。
- ② 「品質試験に係る施設・設備」のあり方及び管理の明確化。
- ③ 「試験品の採取」方法等の一層の具体化。
- ④ 「逸脱（OOSなど）」への対処の明文化。
- ⑤ 「（試験法の）技術移管」の対処の明文化。
- ⑥ 「試験法の検証（バリデーション）」の明確化。
- ⑦ 「データの保証」の担保。
- ⑧ 「データのトレーサビリティ」の担保。
- ⑨ 「市販後安定性」の確保。
- ⑩ 「（試験室における）変更管理」の明文化。
- ⑪ 「年次報告」システムの導入。

(e) アメリカの規制当局および企業の聞き取り調査では、現在のGMPはほぼ妥当なものであるとしながらも、一部で形骸化も見られ、また、業務の効率性、あるいは新技術の振興といった時代の要請には応えられないとの指摘も少なからずあった。規制当局FDAでは監視・査察の効率性を図るためリスクに基づいたのルール作り、PAT(Process Analytical Technology)を柱とする新技術の振興を含んだ21世紀型GMPの検討を始めたことの説明を受けた（添付海外出張報告書参照）。FDAは、2003年2月にはその中間報告を行ない、さらに医薬品国際調和会議（ICH）で製品GMPをとりあげるよう提案した。

#### D. 考察

医薬品製造販売業者が製造販売する人に用いる医薬品（および医療用具）の関わる品質保証を達成するには、製品の設計・製造施設工程の設計および原料・材料の購買から製造・品質管理・出荷までだけでなく、流通中の品質確保および医療機関・患者へサービス（苦情に対する適正回答、副作用情報の提供と服薬指導）も含め、全社的に全員が理解・共有し、遂行できる仕組みが企業には必要である。したがって、本研究の2年目からは、品質保証システムのガイドラインの各項目を医薬品製造販売業者が仕組みとして達成するための「品質保証指針の作成方法」と「分担業者の品質保証システムのあり方」について調査研究する。一行政側にも、本研究で示したような品質保証システムの目的を省令・ガイドライン前文に記載するなどの工夫が必須であろう。

現在の日本の品質保証に関する薬事法体系は海外の法体系と比較すると、一つにまとまっていないため理解が難しい。改正薬事法下の技術的要件がまとまり次第、規制体系をわかりやすくまとめることが重要である。薬事法制の現状解析および製造実務の解析から抽出された重要事項はすべて前項の品質保証システムからの解析に含まれ、二つの調査研究結果は相互に一致している。ここで提案されたガイドラインは改正薬事法施行前にすみやかに作成する必要がある。また、薬事法制の現状解析および製造実務の解析の過程で整理された情報・論点は今後のガイドライン作成時のベースとして使用されることを期待される。

医薬品開発から製造に至る品質保証を実現するためには、開発レポートに相当するデータをまとめておくことが重要である。製品開発ファイルの移管に関して、製品開発に係る技術資料、もしくはそれに相当する資料の移管を考える必要がある。組成に関する情報（設定根拠）、製法に関する情報（設定根拠）などを文書化して移管することは必須であり、文書の移管を義務付けることも必要である。また、これらの資料は製造委託する

場合にも、必要な部分を移管する必要があると考える。バリデーションの実施主体が被移転側である生産施設であるが、対象医薬品に特有のものについては、原則として移転側である技術部門（委託元）が責任を持つべきであろう。設計段階で、意図した機能、製品特性を十分に管理できる規格（承認規格+ $\alpha$ ）を設定し、これを第三者に開示できるように根拠を含め文書化することが必要である。品質設計が完成した段階で最終的な製品の品質が明確になっているべきであり、これが基準となってはじめてスケールアップや技術移転が可能になる。これらを明示した資料が移管されるべきであり、製品の品質については販売会社が最終的な責任を有する。当該製品が意図する性能（薬効）を発揮することを保証するために必要な項目、範囲を明確にしたものが規格であり、製品の特性に対して必要十分な規格が設定されているか規格、規格項目の妥当性を盛り込む必要がある。規格の妥当性を保証するための資料は開発レポートになり、最終的に規格値に適合することが求められ、科学的品質保証を実現することが出来ると考える。

品質試験に係る分野は、具体的な試験内容が多岐にわたることから、包括的なGMPの括りの中で、製造分野などに比較して現場の裁量に任されてきた部分が、かなり大きいことが考えられる。また、実際の試験内容については、社内秘的なものとして扱われる傾向にあり、具体的な内容をオープンに議論する機会は、かなり少ないものと推測される。そのため、品質管理の方法に関しても、各社毎に独自の考え方で実施されている可能性や、それが相互的・客観的な評価を得ないままに行われていることも考えられる。今回、アンケート調査を行うことによって、現場における品質試験に係る実態が、ある程度把握出来たものと考えられる。今後、さらに実態を解析しつつ、品質試験業務がどのようにあることが望ましいのかを検討して行く必要がある。また、製薬企業全体の現状が広く認識されることは、品質管理に対する各企業の客観的な現状認識にも繋がることが考

えられ、その面での意義も大きい。GMP上、本来の品質試験室の役割に照らして、重要なものが何であるのか、また、品質試験室の管理がどのように行われるべきなのかを、出来るだけ明確にして、認識された問題に対応できるような有効性の高いガイドラインやマニュアル類の整備を図る必要がある。また、純粹に理化学的な分析試験のみならず、生化学的な試験、微生物、動物、培養細胞などを用いた試験、あるいは、工程管理的な試験や環境試験など、様々な内容や場合に応じたgood practiceを提供出来るような検討を展開して行く必要がある。

#### E. 結論

薬事法の改正、米国など海外での動きを踏まえ、本研究結果をもとに品質保証システムの指針を、技術面においては科学的に、運用面では有効性・効率性を考慮し早急に整備・構築する必要がある。今回の調査研究で開かれた議論の手法を用いることにより、従来のGMPの枠組みを超えた“全社的な品質への約束”、“研究開発部門のGMPへの関与”など有意義な新しい重要点が見出された。この二点は企業のシステムのみならず行政のシステムにも今後大きなインパクトを与えるであろう。

#### F. 健康被害情報

なし。

#### G. 研究発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

#### 添付資料

- 分科会報告書A 品質保証システムに関わる研究
- 分科会報告書B 薬事法制とガイドライン
- 分科会報告書C 医薬品の研究開発から生産にいたる必要な情報とその流れ
- 分科会報告書D 品質試験室の管理及び市販後安定性
- 海外出張報告書

・blank page・