

厚生労働科学研究  
檜山班 A グループ研究報告書  
－品質保証システムに関わる研究－

グループメンバー：西畑利明（リーダー：参天製薬（株））、橋本葎人（千代田化工建設（株））、今井昭生（エーザイ（株））、柳原義彦（大阪府健康福祉部薬務課）、寺本正己（大阪府健康衛生部薬務課）、石井勇司（静岡県健康福祉部薬事審査室）、齋藤明男（群馬県保健福祉部薬務課）、坂本知昭（国立医薬品食品衛生研究所薬品部）、原芳昭（ザルリアス（株））、西岡和幸（参天製薬（株））、檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部）

（緒言）

医薬品（および医療用具）の品質保証に関わる業務のあり方については、本邦では医薬品の製造・品質管理および出荷に関わる業務に集中していた。

一方、1980 年台から欧米の医薬品製造販売業者では Quality Management Manual（品質管理指針）や Quality Manual（品質指針）などの形で、経営者が Quality（Principle）Policy（品質[基本]方針）を宣言し、全社的に製造販売する製品の品質保証に取り組む仕組みを制定し、活動してきている。ISO9000 の品質マネジメントは全社的な品質保証のモデルになっている。このことは、ISO9000、米国の CFR21 の 800 番台および GHTF(Global Harmonization Task Force)の整合性の傾向にも現れている。

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必要である。

本研究班（A グループ）は医薬品の品質保証の基本的仕組みである全社的に適応すべく品質保証システムに関わるガイドラインを立案することを目的とする。

本研究は 3 年継続研究であり、1 年目は品質保証システムのガイドラインの骨子として、「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」の案を立案することを 1 年目の目的とする。

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。

定義：(医薬品の) 品質保証：製造販売する人に医薬品（あるいは医療用具）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。

### (研究調査方法)

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・協議内容)

#### 1. 品質保証システムの必要性について

- ① 欧米の医薬品会社は「000 会社は顧客の期待を満たす高品質の製品を開発・供給することを責務とする医薬品会社である。顧客満足が会社の主要目的である。000 会社から供給する製品・サービスにおいて高品質を追及することは全社的義務である」などのような品質方針を掲げ、この方針を遂行するために仕組みとしての「品質指針」（他の名前として、「品質システム指針」、「品質保証システム指針」、「品質マネジメント指針」などがある）を明文化し、運用している。
- ② 品質保証システム（品質マネジメントシステム）の制定は ISO9000、米国の CFR21 の 800 番台などでも要求しているが、その理由は製造・販売する製品のみならず消費者への情報提供を含めたサービスの品質保証を遂行するためには、経営トップの品質保証に対する約束・責任を明らかにし、会社方針としての仕組み（ハードウェア）を制定することが必要と考えられている。即ち、設定した目標を達成のためのわかり易い指針・手順とその管理方法を定めることで、確実に目標を達成できることを目的としている。
- ③ 品質保証システムは、企業の品質保証活動にかかわる骨子であり、“品質保証の目標”と“目標達成の戦略と戦術（組織も含め）”を明らかにしたものである。
- ④ 品質保証のための目標を設定し、何を、誰が、何時、何処で、どのような理由で、どのような方法で、すべきかを明文化することで、誰が行なっても同じ成果が期待できるようにすることで、品質保証は達成できる。品質保証システムの概略を明文化することで、同じベクトルを持つことが出来る。
- ⑤ ③と④を項目別に記載するに当たり、品質保証システムの緒言として記載すべきことは例えば会社の姿勢などである。
- ⑥ 目標は“品質基本方針”として明文化することで、企業内で目標の共有化が達成できる。
- ⑦ 何故、目標が必要かといえ、個人としての価値観が多様化する中で、恒常的に同一品質の製品を供給する義務がある医薬品産業では、作業員が変わっても同一品質の製品を

製造できる環境にする必要がある。即ち、同じ目標を有することで、基本的な行動指針が定まる。このことから、品質基本方針を企業の経営トップが宣言し、明文化することが重要である。

## 2. 品質保証システムの枠組み項目の抽出

- ① 品質保証の仕組みとは、供給する製品の品質保証を達成するために必要な項目（管理項目も含め）を文明化し、共有化と各項目を達成するために企業内での役割を設定（組織を編成することである）。
- ② 共有化した目標（品質基本方針）を達成するためには、達成すべく戦略を明確にする必要がある。戦略としては、達成すべく管理項目を系統的に設定し明文化することから始まる。系統的に設定した管理項目は、達成する方法が立案され（各論で協議し SOP化する）なければならない。設定した戦略に対して、その役割を誰がどのような管理単位で担うか、また、各役割を担う人・部署をどのような組織として編成するかの戦術を決める。
- ③ 品質保証の仕組み（品質保証システム）に取り込むべく枠組み項目としては次の項目がある。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) 信頼性保証の仕組み；3) 文書管理；4) 作業員の教育・訓練；5) バリデーション；6) 年次報告（安定性も含む）；7) 変更管理；8) 不具合と不合格品あるいは使用上での不良品；9) 苦情対応；10) 回収・警告；11) 委受託に係わる仕組み；12) 市販後調査情報（安全性も含め）

### 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

- ① 組織編成に当っては、製造部門、品質管理・保証部門、物流部門などが考えられ、どの様に編成するかは各企業が定めることである。ただし、どのような組織にしても、経営トップが直接、各部門の運営に当らない場合は、権限と責任の委譲を明文化する必要がある。（組織運営を執行役員に委ねることを組織として明文化してある場合は、わざわざ品質システムでその明文化の必要はない。）
- ② 設定された管理項目を運用するための組織を設置することは、製品の品質を保証するための組織の役割を明確にするために必要である。経営責任者は、組織（ハード）を明確にし、その組織の執行責任者に何を委ねるかを明確にすることが必要である。その際に危機管理の観点から、執行責任者は経営責任者に最終判断をできる情報を常に Update・分析することも、責任としてある（⇒経営責任者への情報伝達の適正化）。以上のことをまとめ、製品の品質を保証するための品質マネジメントの仕組みと、その仕組みを運用する組織（ハードウェア）をまとめて品質保証システム（品質マネジメントシステム）とする。

- ③ 品質マネジメントの仕組みおよび組織は、文書化し、組織として徹底する必要がある。例えば、経営責任者は“品質基本方針”を作成し、経営者として全社員に要求する方針を明確にする。次に、経営者として、製品の品質保証を達成するための品質マネジメントの仕組みと、それを運用するための組織の執行責任者への権利と責任の譲渡を明確にする。ただし、経営責任者への情報の Update・分析が迅速に行われるように仕組みを明確にしておく必要がある。
- ④ 仕組みの中で、全ての実行は記録として保存することを義務付け、万が一の時に追跡調査のために有効活用出来るようにしておく必要がある。
- ⑤ 承認を受けた医薬品とは、臨床試験に用いた治験薬であり、その治験薬と同じ医薬品を供給するのが基本である。“同じ医薬品”の定義は、“承認された規格に合致した医薬品”とされる。
- ⑥ 一方で、医薬品製造において多くの規格試験は破壊試験であることから、規格試験を実施されなかった製品だけが出荷されることを認識する必要がある。従って、規格試験のためにサンプリングしたものがバッチの代表であることを証明する必要がある。(バッチ内均一性)
- ⑦ 医薬品元売業者は、恒常的に同じ有効性・安全性を有する製品を供給する義務がある。(バッチ間同等性)
- ⑧ 以上の基本的要件を満足させるためには、①製造原料・材料の規格を設定し、②管理条件を設定し、③各製造工程の操作条件および工程終点を設定する必要がある
- ⑨ 医薬品は、その服用方法により設計され、“有効性と安全性を確保するために規格が設定”される。
- ⑩ 規格の設定は、製造方法（製造原料や製造設備も含め）および安定性（類縁物質）の情報を適確に把握し（一次暫定規格の設定）、動物を用いた安全性試験での評価に基づき（二次暫定規格の設定）、二次暫定規格内の治験薬を用いて、人での臨床試験が実施される。臨床試験の結果に基づき最終規格が設定され、承認申請する。従って、規格は一度に設定されるのではなく、研究開発が進捗する毎に暫定的に適切な根拠に基づき設定され、人での安全性を確保できる状態の規格を設定した時に人での臨床試験に入ることができる。この、二次暫定規格内で、臨床試験を通じて、有効性の確保のための規格を設定し、最終規格とすることが望まれる。
- ⑪ 品質マネジメントシステムの中には、設計としての剤形の妥当性と、研究・開発過程で設定される暫定規格（規格の項目と規格値の根拠は研究開発部門が行なう）の妥当性（根拠も含め）を評価し、承認するシステム（責任も含め）が必要である。→規格の根拠と自分達が規格を設定していること責任を明確にする

## 2-2 信頼性保証

- ① 信頼性保証活動としては、次のように分けることができる。日常的な観点から、1) 日

常的に行なう点検、2) 定期的に行なう点検、および3) 臨時に行なう点検(異常事態発生時)に分けることができる。又、点検者の観点からは、4) 従事者が自らの活動を自ら行なう点検、5) 最小単位部署で行なう点検、6) 機能毎に行なう点検、7) 他機能が行なう点検、に分けることができる。以上のことは、(1) 自己点検と、(2) 監査(内部監査、外部監査)として大別できる。(1)は1)から6)が該当し、(2)は2)・3)・7)が該当する。

- ② 点検は、計画(手順)(Plan)、存在を確認(Check)し、手順通り行われていること(Do)を確認(Check)する。この際に、異常時発生時の是正処置が立案・遂行(Action)されていることが必要である。このため、PDCAサイクルが組織として活動できる仕組みが必要である。

### 2-3. 文書管理

- ① 文書化の基本的思想としては、「文書主義」(共有化)、「証拠主義」、「変更管理」(追跡)、「責任・権限・資格の明確化」があげられる。「文書主義」とは、例えば、製造に係わるいかなる作業についても手順が文書化されていることを求めるものであり、言い換えれば、文書化されていないものは、手順化されているとはみなされない。「証拠主義」とは、製造作業行為が実際に記録として残っていなければ事実として認められないことを意味する。「変更管理」とは、決められた作業手順が何の裏付けもなく、かつ手順を変える権限がない者によって無断で変更されないよう、変更の科学的根拠、変更理由、承認者、承認日などを明確にすることである。当該責任者に任命された者のみが変更を実施する権限が与えられ、資格を有さない者はその作業ができない等の規定がすべて文書化されている必要がある。
- ② 文書管理にかかわるシステムの必要性は、1) 制定すべく項目について、5W1Hを明確にするための方法を明確にすること(文書作成の手順)、2) 科学技術の進歩や環境に応じて常に最新化できるシステムになっていること、3) 必要な文書が必要な時に入手できること、4) 証拠としての有効であること、なおがあげられる。

### 2-4. 作業員と教育・訓練

- ① 製品の品質・安全性・有効性を保証するために、その有効性を定められた方法を恒常的に実施することが必要である。定められた方法を恒常的に実施するためには、実施する方法を文書化(SOPなど)することと、SOPを実際に行うための教育・訓練が必要である。
- ② 医薬品の製造に係わる全ての作業は十分に教育・訓練を受けた資格者だけが携わる必要がある。

### 2-5 バリデーション

- ① 恒常的に同じ品質・有効性・安全性を保有する製品を製造・供給する必要がある。そのためには、使用する製造設備がある範囲内で恒常的に同じ動作を達成できる検証、開発した製造工程が恒常性同じ品質の製品を製造できる検証、開発した試験法が再現性を確保できている検証を遂行する必要がある。
- ② 品質基本方針に従い、製品の品質・有効性・安全性確保と顧客満足を達成するために、製造および品質管理に係わる機械・機器および工程を適切にバリデーションする必要がある。本指針は適切なバリデーションを遂行することを宣言すると同時に、各工場が適切なバリデーションを遂行する業務責任を指図するものである。

#### 2-6 年次報告・保管試料・安定性

- ① 製品事の製造数（ロット数）と出荷数（ロット数）と非出荷数とその理由、ならびにロット毎の苦情などを年次毎のまとめることで、傾向分析が可能になる。また、市販製品の安定性の保証をより確実にするためにはどの程度の情報が必要かを十分に考える必要はある。
- ② 一般に承認申請時には、保存条件と加速条件での安定性データを申請資料として提出している。承認申請用安定性試験用バッチの製造に用いる原料・材料は異なるバッチのものが望ましい。即ち、異なるバッチの原料・材料を用いることで、規格内での原料・材料の変動がどのように製品の安定性に影響するかを考察することが可能になる。また、プロセスバリデーションバッチ（最低3バッチ）について同様の扱いが望まれる。
- ③ 承認申請時には、輸送条件における安定性試験は実施していない。実際に夏の暑い日の輸送車内（50℃近くになる）や寒冷地の冬の輸送車内（0℃近くになる）での異常環境での安定性の確認をデータで行なう。⇒過酷条件
- ④ 医薬品は承認後、長期間製造され、製品として世の中に存在することが多い。従って、長期間の間に原料の変化（規格内での）および製造設備の変化も考えられるため、定期的に安定性試験を実施することが望まれる。（基本的には年1バッチ、ただし、製造数が少ない製品については、2年に1バッチあるいは3年に1バッチとする）

#### 2-7 変更管理

- ① 承認を受けた医薬品とは、臨床試験に用いた治験薬であり、その治験薬と同じ医薬品を供給するのが基本である。
- ② 臨床試験に用いた治験薬と同じ医薬品とは、“基本的には定められた規格内の原料・材料”を用い、“同じ施設と環境の下”、“同じ設備”を使用し、“同じ操作”をすることで達成できる。ここで、“同じ”の定義は非常の難しく、まったく同じは100%不可能であるので、ある許容範囲内を持った“同じ”と定義せざるを得ない。
- ③ 原料・材料の定められた規格としても、原料・材料の条件・製造方法が必ず同じといえない。この状態で規格が同じとは、すでに決められた規格項目の値が許容範囲内である

ことである。設備や製造環境が変わった時には定められた規格値だけで同じと判断することの危険が存在するため、未知の不純物の可能性を否定する科学的根拠を明らかにし、製造する製品の品質に対する影響を調査する必要がある。

- ④ “同じ施設と環境の下”とは場所（工場）や温度・湿度・空気の清浄度が変わればやはり許容範囲とその根拠が明確に出来るまでは“同じ”と判断できない。
- ⑤ 試験方法についても同じ協議の対象となる

## 2-8 不具合と不合格品あるいは使用上での不良品

- ① 傾向分析は最終製品の規格試験値のみならず、中間製品（社内規格を設定）についても実施することが望まれる。その理由は、
  - 1) 原料・材料のバッチが異なる時にどのような変化があるかの情報を入力
  - 2) 同じバッチの原料・材料でも、製造方法がどのように中間製品・最終製品の規格に影響しているか
  - 3) 製造工程操作状況の製品の品質への影響を確認
  - 4) 製造環境およびユーティリティーの製品の品質への影響
  - 5) 原料・材料の品質管理
  - 6) 安定性情報の拡大（苛酷条件も含む、定期的な安定性試験）による品質管理
  - 7) 傾向分析による品質管理
  - 8) もしもの時に製品品質確認のためのバッチ毎の retain sample の確保
- ② 原材料の受け入れ試験、工程管理試験、最終製品の出荷試験試験において規格外（承認規格あるいは社内規格等）が発生した場合には直ちに、責任者に報告されるシステムであることが重要である。報告を受けた責任者は、不合格品の処置が決定するまで、誤って当該品が使用あるいは出荷されないことを保証する責任がある。また、許可なく当該不合格品の移動がされないように表示あるいは物理的に隔離するなどの処置が必要である。本項目では、不合格品の扱いに関する連絡・原因調査および保管管理等の責任と役割および手順等を定めておくことが必要。

## 2-9 苦情対応

- ① 高い品質と安全性・有効性を保証する製品と高い質のサービスを提供することは品質保証の要素である。そのためには販売製品に対する苦情をデータベース化し、改善のための目標を定め、改善を実行することにより製品の品質を高め、品質保証を遂行する。
- ② 苦情に基づき製品品質を改善するためには苦情の定義・分類を明確にするとともに、苦情対応に係わる責任・権限を定める必要がある。苦情対応には原因究明と再発防止に係わる事項も含む。

## 2-10 回収・警告

- ① 患者および使用者に対する安全性確保は、医薬品製造販売場業者にとって最優先課題である。製品に関する事故を起こさないよう可能な限り努力すべきことは言うまでもないが、もし起こった場合には適切な対応、即ち製品出荷停止や製品回収、が非常に重要である。
- ② 製品回収は平時の苦情処理対応と異なり、緊急事態で対応する危機管理そのものである。情報・行動管理の両面にわたってその違いを理解して、事にあたらねばならない。
- ③ 回収は不具合発覚後、直ちに実行すべきことである。そのためには意思決定機関を設定し、危機管理体制を整える必要がある。意思決定は会社のトップが宣言することで一丸となる。
- ④ 回収の意思決定までの情報収集と分析は短期間で遂行するために、苦情対応とは異なり最優先課題として対応組織編成可能な宣言が必要である。
- ⑤ 回収意思決定後の関係者への伝達（必要に応じてマスコミにも要請）の方法、回収の方法（担当者も含め）、問い合わせへの対応、などを設定している必要がある。

#### 2-1-1 委受託に係わる仕組み

- ① 医薬品の製造工程の一部あるいは全部を他の製造業者に委託する場合、あるいは他の医薬品業者から受託する場合、委受託製造において製品不良あるいは不適切な作業や試験を招来する誤解が生じないように、委託者および受託者の製造管理および品質管理を含めた品質保証システムの管理を適切に行なうための指針を定める必要がある

#### 1-1-2 安全性情報

- ① 医薬品製造販売業者は、製造販売している医薬品に係わる安全性情報の収集と解析を行い、その結果に基づき医薬品の適正使用の確保、医薬品による保健衛生上の危害若しくは拡大防止に努めなければならない
- ② 医薬品製造販売業者は安全性管理に係わる手順を制定し、明文化しなければならない

### 【研究結果としての提言】

#### 1. 「省令」あるいは「品質保証システムガイド」の前文案としての提言

“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、組織全体に関する。



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。“

## 2. 「品質保証システム」のガイドラインに含むべく必要事項の提案

### 品質保証システム

1. （全般）医薬品製造販売業は、製造・販売する医薬品の品質・有効性・安全性を確保し、継続的に安全性情報を医療機関及び患者に提供するために、運用する組織、責任、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明文化しなければならない。
2. （全般）品質保証の実施とは、製造販売する医薬品に品質・有効性・安全性を保証することと、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の提供することによってなければならない。
3. （全般）品質保証システムは、品質保証を遂行するための目標を本質（基本）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、管理に係わる手順、運用する組織と運用上での明確な責任・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。医薬品製造販売業者は、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しなければならない。
4. （適用）品質保証システムは、人に用いる全ての医薬品に係わる施設・設備とその管理、製造、包装、表示、保管、安全性情報提供を含めたサービスに適用する。
5. （要求）医薬品製造販売業者の経営責任者は、品質基本方針を宣言し、全社員に製造販売する医薬品の品質保証の維持に務めるように指示しなければならない。品質基本方針は、宣誓書として明文化し、全社的に共有意識を高めることに努めなければならない。
6. （要求）医薬品製造業者の経営責任者は、製造販売する医薬品の品質保証を遂行するために権限を委譲した総括製造販売責任者（執行責任者）を任命しなければならない。

7. (要求) 総括製造販売責任者は、医薬品製造販売業者の品質保証システムを制定・改訂し、品質保証システム運用の責任を担はなければならない。
8. (要求) 総括製造販売責任者は、品質保証に係わる目標を実際に運用するための品質システムの作成は委譲してもよいが、責任は総括製造販売責任者にあることを理解しなければならない。
9. (要求：組織) 医薬品製造販売業者は、医薬品が適切に製造・供給されることを保証するため、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提供するために必要な組織を設定し、維持しなければならない。組織構造は医薬品の品質に係わる技術的、管理監督的および要員の要素が管理されていることを保証しなければならない。
10. (要求：責任と権限) 医薬品製造販売業者は、品質にかかわる業務の管理監督、実行、評価をする要員の責任、権限および相互関係を規定し、品質保証に関わる業務遂行に必要な独立性と権限を明確にしなければならない。
11. (要求：資源) 医薬品製造販売業者は、品質保証を遂行するために品質保証システムの要求を遂行するための適切な資源を供給しなければならない。適切な資源には、管理監督、製造・品質管理・情報収集の実施、内部監査・外部監査を含めた評価などを適切に実行できる資格のある要員を任命することも含める。
12. (要求：管理代行) 総括製造販売責任者は、次の事項に係わる権限と責任を持つ管理監督者を文書でもって任命しなければならない。1) 品質保証システムの要求が効果的に制定され、効果的に維持されていることを確認すること、2) 管理照査の責任がある執行責任者に品質システムの遂行について報告すること、である。
13. (要求：管理者照査) 総括製造販売責任者は、定期的に品質保証システムの適正と有効性を照査しなければならない。責任遂行のためには、品質保証システムの要求を遵守していることを確認するための方法を制定しなければならない。
14. (要求：品質保証システム) 医薬品製造販売業者は、製造販売する医薬品の品質保証を達成する上での必要事項、資源、運用を含めた品質保証システムを制定しなければならない。品質保証システムは、製造・販売する医薬品の品質・有効性・安全性を確保し、継続的に安全性情報を医療機関及び患者に提供するために、運用する組織、責任、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。
15. (要求：品質保証システムとリスクアセスメント) 医薬品製造販売業者は、制定する品質保証システムを適正化するために、製品設計、製造、品質管理などに関わるプロセス開発はリスクアセスメントを実施しなければならない。
16. (要求：品質保証システム手順) 医薬品製造販売業者は、品質保証システムを適切に遂行するための手順を制定しなければならない。品質保証システムに用いられる文書の構成は品質保証システムの適切な箇所で作成されなければならない。
17. (要求：設計) 医薬品製造販売業者は、医薬品の品質、安全性、有効性を確保す

るために重要な開発医薬品（原薬、医薬品）の開発規格の科学的妥当性の検証による各製品の品質保証の確保を実施しなければならない。

18. （要求：設計承認）医薬品製造販売業者は社内での製品の規格案申請から承認までの手順を制定し、維持しなければならない。規格は任命された人（組織）が承認し、規格の承認は文書化されなければならない。
19. （品質保証システム監査：内部、外部監査）：医薬品製造販売業者は、品質保証システム監査の手順を制定し、品質保証システムの要求事項を遵守した活動をしていることを保証し、品質保証システムの効果性を判断するための監査を実施しなければならない。1) 品質保証監査は直接製品の品質保証に係わる業務に携わらない人が行なわなければならない。2) 不具合事象の再監査を含めた是正活動は必要に応じて行わなければならない。3) 監査報告は監査内容に責任のある管理者によって確認されなければならない。4) 品質監査および再監査の日付と結果は文書化されなければならない。
20. （信頼性保証：自己点検）医薬品製造販売業者は、作業員自らあるいは作業員が属する部署内の要員により、発生しているかもしれない不具合の早期発見のために、作業の点検手順を制定し、運用しなければならない。自己点検の手順には、不具合発見時の品質に対する不具合影響の評価と科学的妥当性、不具合処置の妥当性の確認により、製品の品質確保を目的とする制定した手順に繋がることを記載しなければならない。
21. （信頼性保証：PDCA サイクルの遵守）医薬品製造販売業者は、指図に従い実施された内容について内部監査、外部監査、自己点検、定期管理者照査で発見した不具合に係わる調査、是正処置の状況を確認する手順を内部監査・外部監査、自己点検手順の中で手順化しなければならない。
22. （文書管理）医薬品製造販売業者は、品質保証のための品質保証システムで要求事項の全ての文書を管理するための手順を制定し、維持しなければならない。この中には文書承認と配布に関わる事項も含まなければならない。
23. （文書管理）医薬品製造販売業者は、品質保証システムの要求事項を満たすために立案した全ての文書を制定する前に、適切に照査する人および承認を与える人を任命しなければならない。1) 文書の承認は日付、承認をする人の署名を持って文書化しなければならない、2) 品質保証システムの要求事項を満たし制定された文書は使用するかあるいは必要とするかの全ての場所に存在しなければならない。
24. （文書管理）医薬品製造販売業者は、文書変更は特に指図がない場合は初版の照査と承認を遂行した機能または組織で担当者により照査を受け、承認されなければならない。1) 文書の変更は必要とする人に早急に連絡されなければならない、2) 医薬品製造販売業者は、文書変更の記録を維持しなければならない、3) 文書変更記録は変更の内容、変更文書の管理番号、承認署名、承認日付と変更の有効日を含まなければならない。
25. （作業員と教育・訓練）医薬品製造販売業者は、品質保証を遂行する上で要求さ

れる活動を正確に遂行できる必要な教育、訓練および経験を有する十分な要員を確保しなければならない

26. (作業員と教育・訓練) 医薬品製造販売業者は、教育・訓練の必要性を明確にする手順を制定し、要員が自己の責任を適切に遂行するために教育・訓練されたことを保証しなければならない。教育・訓練は文書化しなければならない。1) 教育・訓練の中には、作業員が係わる業務について不適切な遂行から発生する不具合を見つけ出すことが含まなければならない、2) ベリフィケーションやバリデーションを遂行する作業員は自己の業務機能として遭遇するかもしれない不具合に気付く訓練をされなければならない。
27. (バリデーション) 医薬品製造販売業者は、製造・品質管理する医薬品の品質を保証するために製造・品質管理に係わる適格性評価、ベリフィケーション、バリデーションに関わるシステムを制定し、維持しなければならない。
28. (バリデーション) 医薬品製造販売業者は、製造工程のバリデーションを実施する前に、使用する施設・設備が適格性評価 (IQ、OQ、必要に応じてPQ) が実施されたことを保証しなければならない。
29. (バリデーション) 医薬品製造販売業者は、全ての工程を設定した工程・手順に従って高度の保証を得るためにバリデーションされなければならない。バリデーションの承認日付と署名およびバリデーションされた設備を含めて、バリデーション活動はその結果を文書化しなければならない。
30. (バリデーション) 医薬品製造販売業者は、工程・手順の要求が恒常的に満たされることを保証するためにモニターリングの手順とバリデーションされた工程の管理パラメーターを制定し、維持しなければならない。1) 医薬品業者は工程のバリデーションが資格ある作業者によって遂行されることを保証しなければならない、2) バリデーションされた工程、モニターリングと管理の方法および実施日に関して、個々工程と使用した設備を含めて文書化されなければならない。
31. (バリデーション) 変更あるいは工程逸脱が起こった場合、医薬品業者はその工程あるいは手順を照査・評価し、必要があれば再バリデーションしなければならない。全ての活動は文書化しなければならない
32. (年次報告・保管試料・安定性) 医薬品製造販売業者は製品毎に年間製造ロット数、出荷ロット数、非出荷ロット数と非出荷の調査、苦情内容、回収・警告文、変更、安定性などに関わる年次報告書を作成しなければならない。
33. (年次報告・保管試料・安定性) 医薬品製造販売業者は、出荷した全ての製品の品質保証を追跡するための収去と必要時の調査に使用するために、全ての製造バッチについて適切な数の製品を保留しなければならない。保留のための適切な最小数量は、規格試験の全項目が実施出来る量の2倍数量である。
34. (年次報告・保管試料・安定性) 医薬品製造販売業者は、承認申請時に提出した

- 安定性成績に依存するだけでなく、継続的に安定性試験を実施することで医薬品の品質保証としての安定性を保証しなければならない。製造原料・材料のバッチの違いが医薬品の安定性に影響する恐れを考慮しなければならない
35. (年次報告・保管試料・安定性) 医薬品製造販売業者は、原則として、製造工程・手順の変更を実施するにあたり、変更工程・手順で製造した製品の安定性試験を実施しなければならない
36. (年次報告・保管試料・安定性) 医薬品製造販売業者は、製造販売後の医薬品の安定性を保証するためにバッチ代表試料の保留と安定性の手順を制定し、明文化しなければならない
37. (変更管理) 医薬品製造販売業者は、全ての規格あるいは試験方法、工程あるいは操作手順の変更に係わる手順を制定し、維持しなければならない。1) 文書化も含め変更は実施される前に、変更はペリフィケーションされるか、バリデーションされなければならない、2) 変更は文書管理規則に基づき承認されなければならない。
38. (不具合と不合格品あるいは使用上での不良品) 医薬品製造販売業者は、供給する医薬品の品質、安全性、有効性を保証するためには使用する原料・材料の品質(品質管理試験値)変動、製造工程の稼働変動、製造環境・ユーティリティーの変動、中間製品・最終製品の品質管理試験値の変動を日常的に管理し、製品の品質に対する影響を評価しなければならない。
39. (不具合と不合格品あるいは使用上での不良品) 医薬品製造販売業者は、傾向分析にかかわる手順を制定し、維持しなければならない。傾向分析結果は品質保証に責任ある管理者および傾向分析の対象となった該当部門に照査を受けなければならない。必要に応じて是正計画あるいは変更提案をしなければならない。
40. (不具合と不合格品あるいは使用上での不良品) 医薬品製造販売業者は、不具合の是正と防止活動に係わる手順を制定し、維持しなければならない。手順は次のことを含まなければならない。1) 医薬品製造販売業者は、不合格と製品規格には適合しているが使用上での不良品の発生原因を同定するため全ての工程、操作、監査報告、品質管理記録、苦情、返品を分析する。必要に応じては適切な統計学的手法を用いる、2) 製品、工程および品質保証システムに係わる不具合の原因を調査する、3) 不合格品あるいは不良品と品質保証システムの問題の再発を是正・防止するために必要な活動を明らかにする、4) 是正・防止活動が製品に不利な影響を与えないことを確認するために是正・防止活動をペリフィケーションあるいはバリデーションする、5) 品質の問題を是正・防止するために必要な方法・手順の変更を取り入れ、記録する、6) 不良品あるいは不合格品に関連した情報は品質の保証の責任ある人あるいは問題是正に責任のある人に直接連絡されていることを確認する、7) 経営者照査に際しては是正・防止活動と同様に品質の問題の確認についての情報も提供する
41. (不具合と不合格品あるいは使用上での不良品) 医薬品製造販売業者は、規定さ

れた要求に合わない製品（不合格品）を管理する手順を制定し、維持しなければならない。1）業者は不合格品の識別、文書、評価、再加工および廃棄について明確にしなければならない、2）不合格品の評価は必要な調査内容と不合格品に責任のある従業員および組織の特定を含まなければならない、3）評価および如何なる調査も文書化されなければならない。

- 4 2. （不具合と不合格品あるいは使用上での不良品）医薬品製造販売業者は、不合格品の廃棄・再加工に係わる照査と権限の責任を定義した手順を制定し、維持しなければならない。1）手順は照査と廃棄手順を含む、2）不合格品の廃棄は文書化されなければならない、3）文書は不合格品の使用（再加工のため）の正当性と使用を許可した人の証明を含まなければならない。
- 4 3. （不具合と不合格品あるいは使用上での不良品）医薬品製造販売業者は再加工の手順を制定し、維持しなければならない。その手順には再加工品が規格に適合することを保証するために、再試験と再評価を含まなければならない。製品の再加工から予測される如何なる不具合も特定することも含め、再加工および再評価の活動は製品の製造記録に文書化されなければならない。
- 4 4. （苦情）苦情とは、使用者が直接あるいは行政・消費者団体を経由して該当医薬品製造販売業者に製品に対する不満に係わる申し入れをすることを言う
- 4 5. （苦情）医薬品製造販売業者は、苦情システムとして販売した製品に対する苦情に係わる対処についての明文化した手順を制定し、運用しなければならない。
- 4 6. （苦情）明文化した苦情システムは、苦情システムの遂行に対する責任、苦情の評価、苦情の記録と統計的要約、および原因の調査と是正活動を含まなければならない
- 4 7. （苦情）苦情システムは、製品の欠陥から、使用者の嗜好の違いなど種々であるため、苦情の分類するのが望ましい
- 4 8. （回収・警告）医薬品製造販売業者は、患者に重篤な障害を与える可能性を含め製品の重度な欠陥を発見した場合は警告発行、回収開始、当局へ報告をすべき事象であるかを決める必要がある。
- 4 9. （回収・警告）警告発行・回収開始の活動は早期に且つ範囲設定を決定しなければならない。警告書発行や回収責任者として任命された人は警告発行あるいは回収に係わる事象とそれに続く実行計画を立案し、調整しなければならない。
- 5 0. （回収・警告）警告発行および回収を立案し、承認し、宣言する手順は制定しなければならない。
- 5 1. （委受託）医薬品製造販売業者は、医薬品の製造を他社に委託し、販売する全ての医薬品についても、品質保証システムを適用しなければならない
- 5 2. （委受託）医薬品製造の委受託契約に際しては、委託会社と受託会社の品質保証システムと相互補完のために品質保証に係わる協定を締結することが望ましい
- 5 3. （委受託）医薬品製造販売業者は、委受託製造医薬品に係わる品質保証の手順を

制定し、明文化しなければならない

- 5 4. (製造販売後安全性管理) 医薬品製造販売業者は、製造販売している医薬品に係わる安全性情報の収集と解析を行い、その結果に基づき医薬品の適正使用の確保、医薬品による保健衛生上の危害若しくは拡大防止に努めなければならない
- 5 5. (製造販売後安全性管理) 医薬品製造販売業者は安全性管理に係わる手順を制定し、明文化しなければならない

#### 引用文献

- 1) Code of Federal Regulation 21 (CFR21) Part 820: Quality System Regulation FDA, U.S.A. (1996)
- 2) ISO 13485: Quality systems (1996).
- 3) K. A. Trautman, "The FDA and Worldwide Quality System Requirements guidebook for Medical Devices", 1997 by ASQ Quality Press.

### 1年目（本年度）活動内容と2年目の活動予定

- 1) 本研究は3年継続研究であり、1年目は品質保証システムのガイドラインの骨子として、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」の案を立案することを1年目の目的とする。
- 2) 2年目につきましては、1年目の研究成果である品質保証システムのガイドライン項目に基づきの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。



厚生労働科学研究  
「医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究」  
主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 檜山行雄  
平成14年度

薬事法制とガイドライン（B班）研究報告書

**GMPへの提言**

研究班（B班）メンバー

座長 小山靖人（藤沢薬品、現日本イーライリリー）  
伊井義則（小野薬品） 石井勇司（静岡県庁）  
香川一浩（東京都庁） 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）  
寺本正己（大阪府庁） 道野浩志（田辺製薬）  
原 芳明（ザルトリウス） 松寺栄一（大日本製薬）  
山田博忠（住友製薬） 柳原義彦（大阪府庁）  
和田征夫（田辺製薬）

## 緒言

厚生労働科学研究「医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究」の目的は、わが国の医薬品企業における品質保証システムのあるべき姿を構築することにある。

初年度にあたる今年度は改正薬事法の施行を前提に、現在のGMPの課題を取り込み、欧米との相互GMP査察にも耐えうるGMPを提言することを目標として、品質保証の原理原則にもとづいた研究を実施した。研究にあたって、個別専門分野ごとに次の4班が編制された。

- A班：品質保証システム
- B班：薬事法制とガイドライン（当班）
- C班：技術移管
- D班：試験室管理

当班では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した。

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。

他班（A班）では、医薬品の開発から製造・出荷及び市販後対策に至る全社的な品質保証システムのあるべき姿を研究対象としており、いわばこの総論に対して当班の研究は製造所を対象とした各論と位置づけることができる。

改正薬事法では製造販売業者と製造所の関係として、概略次の3つのビジネスモデルが考えられる。

- ① 製造所が製造販売業者社内の一部門である場合
- ② 製造所が製造販売業者の分社である場合
- ③ 製造所が製造販売業者と経営上の関係がない受託製造専門業者である場合

GMPの課題や問題点を検討するにあたり、どういうモデルを選択するかということで視点が異なる場合がある。このため、当班では製造所が受託製造の専門業者である場合(③)を前提とした。これは製造所の品質保証システムを考察する際、製造販売業者である同一会社の本社部門や親会社の管理に依存しない、自立した品質保証システムの構築が基本であるべきと考えたからである。

また、改正薬事法では最終的な製造責任が製造販売業者にあることから、品質保証に関して製造販売業者から製造所への一方向の管理が強調される側面がある。しかし、モデル③のケースでは品質保証の考え方が製造販売業者と製造所とで異なる場合も考えられ、製造所には自立した品質保証システムが必要である所以である。

本提言が、将来の省令の改正やガイドラインの作成、あるいは企業における自主的な活動に貢献できることを期待する。

## 1. 薬事法制の体系

### 1-1. 提言の主旨

#### 提言 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る事項をGMPに統合する。

#### 提言 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。

- ・ あわせて、日局参考情報中、GMPの運用に関する事項についても、付属書の一部と見なされることを示す。
- ・ 今後、新たに発出されるGMP関係通知についても、付属書の追加・改訂として取り扱うことが望まれる。

現行の通知等の整理を試みると、次の通りとなる。

付属書 1. 日局 14 参考情報の内、無菌製剤の製造に関する次の項目

- 5. 最終滅菌医薬品の無菌性保証
- 6. 最終滅菌法及び滅菌指標体
- 10. 培地充てん試験法
- 11. 微生物殺滅法
- 16. 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法

付属書 2. 生物学的製剤等GMP（H9薬発第506号、H9薬監第73号）

付属書 3. 治験薬GMP（H9薬発第480号）

付属書 4. 原薬GMPのガイドライン（H13医薬発第1200号）

付属書 5. バリデーション基準（H7薬発第158号）