

付属書 6. Q&A等、各種GMP関連の通知集

## 1-2. 現状

現行GMPにおいてはGMPの運用に係わる各種の通知やGMP関連の事項を含む日局と、GMPとの関係が明確でないことがGMPの理解を困難にしていると考えられる。このため、GMP省令に係わる通知類を体系的に把握しようにも、数多い通知から適切にGMP省令関連文書を選択することすら容易でない。

表1 (p.7) にGMP省令関連の通知等の一覧表を添付した。表1では当該の通知等が参照する上位または並置の省令・通知などを示し、また重要項目については海外のGMPにおける取扱い(記載場所)も示した。

## 1-3. 課題と問題点

特に重要なGMP関連文書について問題点を要約する。

### 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)

当規則はGMP省令と同じく薬事法が上位文書であり、法的な位置づけではGMP省令に含まれない。構造設備に関する法的要件はGMPの重要な項目であることから、CGMP, EU GMP, WHO GMP, ICH Q7A とも本文中に構造設備に係わる記述を含む。従って、この観点で見れば、GMP省令はハード面を欠いたものと誤解される恐れがある。

### 2) 日局14 (2001) 参考情報

日局参考情報には、「培地充てん試験法」と「無菌医薬品製造区域の微生物評価試験」等のGMP関連事項が収載されている。いずれも無菌製剤(および無菌原薬)の製造に関するもので、無菌性保証という製剤特性上の要件を充足させるために、一般製剤のGMPに付け加える形で運用されるべきものである。

しかしながら、日局は薬事法41条に基づく告示であり、GMP省令との関係は明示されていない。

他方、これら無菌製剤の製造に関するGMP要件について、CGMPではガイドラインに、EU GMPとWHO GMPでは付則(Annex)に記載され、GMPとの関係が明確に理解される(表2、p.7)。

### 3) 生物学的製剤等GMP (H9薬発第506号、H9薬監第73号)

生物学的製剤等に関する記述はGMP省令本文・薬局等構造設備規則・生物学的製剤等GMPに分散しているためその意図が充分徹底されないおそれがある。

海外では、CGMPとICH Q7Aでは本文中、EU GMPとWHO GMPでは付則(Annex)に記載されている。

### 4) 治験薬GMP (H9薬発第480号)

治験薬GMPはGCP省令(H9省令第28号)第17条に関連して制定され、GCP省令を補完するものとされている。治験薬GMPではGCP省令との関連で、治験依頼者と治験薬品質管理者のラインが開発品の品目ごとに責任を負う体制となっており、その法的な意図は明確である。

しかし、GMPは製造行為に関するものであり、治験薬といえどもGMPは原則市販薬と同じ範疇で扱われねばならないものと考えられる。特に、臨床後期(Phase III)の治験薬と商業生産される市販薬における製造品質の同一性確保は製剤開発(技術移管)の核心であり、その意味でも治験薬GMPと市販薬を対象とするGMP省令との法的な関連を明確にすることが必要と考えられる。

治験薬のGMPはEU GMPとWHO GMPではGMPの付則(Annex)に記載されており、治験原薬についてはICH Q7A本文に記述がある。一方、CGMPでは特に治験薬GMPに特定した記述は見あたらないが、GMPの考え方として市販薬と治験薬は原則区別されないものといわれている。海外では治験薬GMPがGCPを上位文書とする体系は採られていない。

## 1-4. 提言とその根拠等

1) GMPの体制的な運用を容易にするため、現在通知や日局に分散している重要事項をGMPの付属書として整理・集約する。

即ち、法的な承認要件であるGMP省令に対して、GMPの運用通知や日局参考情報をガイドラインあるいは技術情報として体系的に示すことになる。

付属書をGMP本文に添付する方法はEU GMPやWHO GMPで採用されている方式である。

2) 薬局等構造設備規則はGMPハードの要件であり、GMP本文に統合する。

3) 今後、新たに発行されるGMP関連の通知は、通知ごとに付属書の追加・改訂として取り扱うことを明確化する。

表1 GMP省令関連の通知一覧表 (1/2)

No.	タイトル	日付	通知番号
1	薬局等構造設備規則	S36.2.1 改正 H6.1.27	省令第2号 省令第4号
2	GMPの運用について—その1(「標準的仕込量及びその根拠」の取扱いについて)	S56.4.22	薬監第21号
3	GMPの運用について—その2(試験検査の一部省略及び医薬品製造管理者等の業務の代行について)	S56.4.28	薬監第23号
4	GMPの運用について—その3(他の医薬品製造所で実施された試験検査成績の利用について)	S59.3.19	薬監第22号
5	GMPの運用について—その4(医薬品の製造原料の受入試験の省略について)	H3.7.26	薬監第54号
6	コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドラインについて	H4.2.21	薬監第11号
7	医薬品GMP適合性評価基準の運用等について	H6.6.10	薬監第35号
8	バリデーション基準について	H7.3.1	薬監第158号
9	バリデーション基準に対するQ&Aについて	H7.11.7	薬監第85号
10	「医薬品の製造管理及び品質管理規則に関するQ&A」及び「薬局等構造設備規則に関するQ&A」について	H8.6.14	薬監第42号
11	治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬GMP)について	H9.3.31	薬発第480号
12	「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準」及び「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」(生物学的製剤等GMP)について	H9.4.1	薬発第506号
13	「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準」及び「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」(生物学的製剤等GMP)の運用について	H9.5.20	薬監第73号
14	医薬品並びに医療用具の製造管理及び品質管理に関する記録の磁気媒体等による保存について	H9.7.18	医薬監第14号
15	医薬品の製造管理及び品質管理規則の一部を改正する省令の施行について	H9.9.29	医薬発第200号
16	原薬GMPのガイドラインについて	H13.11.2	医薬発第1200号
17	原薬GMPのガイドラインに関するQ&Aについて	H13.11.2	監指・麻対課事務連絡

表1 GMP省令関連の通知一覧表 (2/2)

No.	参照される省令・通知など	CGMP (CFR)	EU GMP	WHO GMP	ICH Q7A
1	薬事法	本文	本文	本文	本文
2	旧GMP省令(H6省令第3号), H6薬発第333号*	—	—	—	—
3	なし	—	—	—	—
4	旧GMP省令(S55省令第31号)	—	—	—	—
5	旧GMP省令, H6薬発第333号*	—	—	—	—
6	H6薬発第333号*	(本文)	Annex 11	なし	本文
7	旧GMP省令, H10医薬監第36号	—	—	—	—
8	旧GMP省令	なし	なし	Annex 6	本文
9	バリデーション基準(H7薬発第158号)	—	—	—	—
10	旧GMP省令, 薬局等構造設備規則(H6省令第4号)	—	—	—	—
11	GCP省令(H9省令第28号)	特記せず	Annex 13	Annex 7	本文
12	旧GMP省令, 薬局等構造設備規則(S36省令第2号)	本文	Annex 2,14	Annex 1	本文
13	生物学的製剤等GMP(H9薬発第506号)	(Part600-680)	—	—	—
14	—	本文	本文	本文	本文
15	旧GMP省令, 生物学的製剤等GMP	—	—	—	—
16	GMP省令(H11省令第16号), 医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則(H11省令第62号), 薬局等構造設備規則(S36省令第2号)	Q7Aを参照	本文	本文	当該文書
17	—	—	—	—	—

\* H6薬発第333号は旧GMP省令を参照。

表2 無菌製剤関連のJP参考情報

JP参考情報(JP14, 2001)	CGMP (CFR)	EU GMP	WHO GMP	ICH Q7A
#5 最終滅菌医薬品の無菌性保証	Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, 1987  Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, Draft, 2002	Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products, 1996	Annex 6. Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products, 2002	無菌原薬は対象外
#6 最終滅菌法及び滅菌指標				
#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				

## 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

### 2-1. 提言の主旨

#### 提言 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。

・製造所品質部門における品質保証に関する主な業務は次のようにまとめられる。

- 製造販売業者への出荷判定
- 自社GMPシステムの維持と管理（自己点検を含む）
- 原材料の受入判定
- 製造手順・試験手順の承認
- ロットごとの製造記録・試験記録の照査
- 逸脱・変更対応の承認
- バリデーション計画及び報告の承認
- 苦情・回収の対応
- 教育訓練
- 技術移管・変更管理など、製造販売業者と製造所との連携システムの維持と管理

#### 提言 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。

#### 提言 3

「品質管理責任者の業務」を「品質部門の業務」とする。

### 2-2. 現状と課題・問題点

- 1) 現行省令では品質部門の業務として、品質管理責任者が主として試験検査を実施し結果を判定すると共に、その結果を製造管理者及び製造管理責任者に対して文書により報告することが規定されているのみである。従って、品質部門の業務が試験検査に

限定されているように理解される恐れがある。

製造所としての品質保証を考えた場合、品質部門は自部門の試験検査業務をチェックするのみならず、製造部門から独立した立場で製造部門をチェックし、かつ製造所全体のGMPシステムの維持と管理をなすべきであることを明確にする必要がある。尚、試験検査業務以外のこうした業務をここでは品質保証業務と称する。

また、品質部門の担うべき業務をこのように規定すると、現行省令における品質管理責任者の役割についても見直す必要がある。

- 2) 製造管理者の出荷判定に関し、品質管理の結果を評価するとの記述、及び品質管理責任者が試験検査を実施し結果を判定するとの現行省令の記述から、品質管理責任者からの試験判定結果の報告のみが製造管理者の出荷判定の根拠となるような印象を与える。

言うまでもなく、出荷判定時の評価項目には、製造条件、工程試験の結果、逸脱の管理等の製造（包装を含む）に関連する文書類の照査、最終製品規格との適合性、および最終包装形態試験等の関連項目が含まれる。大規模製造所等では他品目の製品に対して、製造管理者のみがこうした出荷判定のすべてを実施することが業務容量の点で困難な場合も考えられ、また、出荷判定者を1名に限定する必要もないと考えられる。製造所個別の状況に対応して適切な出荷判定が可能となる体制が必要である。

## 2-3. 提言とその根拠等

### 1) 提言1

品質保証にかかわる業務は提言の主旨の項で示した通りである。

改正薬事法では製造販売業者の品質保証業務の重要性がよく議論されているが、製造所における品質保証業務の重要性もそれに劣らない。特に、製造販売業者と製造所、両者の品質保証業務の担当が連携して品質保証のパイプラインを作ることにより、はじめて製造販売業者・製造所トータルの責任体制が構築できると考えられる。

品質部門が行う品質保証業務は、製造所全体の業務体系の中では自部門の試験検査業務、ならびに製造部門の業務の上位に位置づけられる。

### 2) 提言2

出荷判定の権限を製造管理者から除き、品質部門に置くことで、出荷判定を製造所の状況に応じた（複数の）実務責任者が行えるフレキシブルな責任体制を可能とする。

製造管理者は製造と品質を統括する Supervisor 的な役割を担う。製造管理者から出荷判定の権限を除いたため、製造管理者は製造所個別の状況に応じて任命できることになる。例えば、品質部門の長、品質保証組織の長、品質部門長のスタッフ、あるいは工場長、等々。

### 3) 提言 3

現行 GMP 省令では“品質管理に係る部門の責任者として品質管理責任者を置かなければならない”とされている。従って、品質管理責任者 = 品質部門の長、と見なされる。かつ、品質管理責任者の主な業務は試験検査の実施とその結果報告に集約されている。

しかし、品質部門に品質保証機能を追加したことにより、現行の品質管理責任者の業務と品質部門の長の業務に乖離が生ずることになる。従って、品質部門の新たな概念と GMP 省令の整合を図るため、省令第 8 条における「品質管理責任者の業務」を「品質部門の業務」とする。

4) 最終の出荷判定者の規定については、各国 GMP により以下のように異なる。

尚、海外 GMP における品質部門に関する規定の対照表を表 3 (p.11) に示した。

有資格者 (EU GMP、日本)  
判定者の特定 (ICH Q7A)  
品質部門 (CGMP、EU GMP、ICH Q7A)

## 2-4. 付言 提言に対する反対意見 / GMP 3 役の意義

製造管理者と品質管理責任者および製造管理責任者は GMP 3 役と通称される。本提言では GMP 3 役のうち、製造管理者については権限の縮小、品質および製造管理責任者についてはそれらの責任の品質および製造部門への移管を勧奨している（製造管理責任者の位置づけは次項で論じる）。

現行 GMP 省令では GMP 3 役が法的要件であることから、十分に責任を負える役職・人材を GMP 3 役に充てている製造所も少なくなく、品質マネジメントの観点では品質保証上の要職に法的要件たる 3 役を置く重要性は大きい。

他方、法的要件であるが故にこれらの役職者が高い責任感を有することも多い。

製造管理者の権限を縮小し、品質および製造管理責任者をなくすことによって、製造にかかわる GMP のレベルが低下しないよう、個々の製造所（企業）はそれぞれに応じた品質保証体制を構築する責任がある。

表 3 品質部門（出荷判定）に関する規定の比較

ICH Q7A	EU GMP	CGMP	WHO GMP	GMP 省令
2. 品質マネジメント 2.1 原則	第 1 章 品質マネジメント 品質管理(QC)	211.22 品質管理部門の責務	3. 品質管理	品質管理
2.13 品質部門は製造部門から独立し、品質保証(QA)及び品質管理(QC)の責任を果たすこと。なお、品質部門は、組織の規模及び構成により、別々のQA部門及びQC部門の形態をとる場合があり、また、個人又はグループの形態をとる場合がある。	1.4 製品が販売許可の要件に適合したものであることを有資格者が証明する前に、製品バッチを販売または供給用として出荷してはならない。	(a)全ての原料、容器、栓、中間製品、包装材料、表示材料及び製品の適否を行う責務と権限を有し、更にエラーが発生していなかったこと、又はエラーが発生していたとしても、それらが十分調査されていたことを保証するため、製造記録を照査する権限を有する品質管理部門を設置しなければならない。	3.1 (抜粋) 品質管理は GMP 中の・・・出荷承認のシステムに関係する。品質管理は試験検査室での作業に限られるものではなく、製品の品質に係わるすべての判断に関与していなければならない。	出荷判定につき製造記録関連の照査につき具体的な記載なし
2.14 中間体・原薬の出荷判定者を特定すること。		(b)原料、容器、栓、包装材料、中間製品及び製品の試験と適(又は不適)判定のための適切な試験施設については、品質管理部門で使用できるようになっていなければならない。 (c)品質管理部門は、製品の本来の(identity)、力価、品質及び純度に影響を及ぼす全ての手順又は規格の認否に関する責務を有していなければならない。	3.2 (抜粋) 品質管理部門は製造部門から独立していることが肝要である。品質管理部門は他の部門からも独立しており、適切な資格と経験を有し、責任者の監督下にあり、1つ以上の試験室を利用できるようになっていなければならない。 品質管理の基本要件 (抜粋) a)・・・また、適宜 GMP の目的に叶っていることを確認するための環境条件のモニタリングに関し、適切な施設、養育訓練を受けた従業員および承認時の手順書を配置しなければならない。 f)・・・製品の評価にあたっては、関連する製造文書のチェック、定められた手順からの逸脱についての評価が行われていなければならない。	
		(d)品質管理部門に適用される責務と手順は、文書化しておく必要があり、そのような文書化された手順を遵守しなければならない。	3.4 最終製品の評価には、製造条件、工程内検査の結果、製造(包装を含む)文書、最終製品の規格適合性および最終包装の検査等すべての関連項目が含まれていること	
2.2 品質部門の責任	第 2 章 従業員 キーパーソン	211.192 製造記録の照査 (抜粋)		
2.22 独立した品質部門の主要な責任は委任しないこと。その責任は文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。 (抜粋) 1. 全ての原薬の出荷判定。 3. 原薬を出荷配送する前に、該当するロットの重要工程に係る全ての製造指図・記録及び試験室管理記録を照査すること。 4. 重大な逸脱が、調査し、解決されていることを確認すること。	2.6 品質管理部門の長の責任 バッチ記録を評価するすべての必要な試験が確実に実施されていることを確認する 2.7 生産及び品質部門の長の共有または共同の責任 製造環境のモニターと管理	包装作業及び表示作業に関する記録を含む全ての製品の製造及び管理に関する記録については、品質管理部門が照査及び承認して、バッチの出荷許可又は出荷配送に先立ち、全て設定され、承認された手順書に従っているかどうかを決定しなければならない。説明されていない差異(マスターバッチに設定された最大及び最小の理論収率から逸脱するものを含め)又はあるバッチが、そのバッチに使用した原料のいずれかが規格不適合であれば、そのバッチが既に出荷配送されようとなかろうと、徹底的に調査しなければならない。		
6. 文書化及び記録 6.7 ロット製造指図・記録の照査	第 6 章 品質管理 一般事項			
6.71 重要工程についてのロットの製造指図・記録及び試験室管理記録は、当該ロットの使用又は出荷の前に品質部門により照査し、承認されていること。なお、重要でない工程の製造指図・記録及び試験室管理記録については、品質部門により承認された手順に従い、資格のある製造部門の者又はそれ以外の部署の者により照査する場合がある。	6.3 最終製品の評価検討は、製造条件、工程試験の結果、製造(包装を含む)に関連する文書類の照査、最終製品規格との適合性、および最終包装形態試験等すべての関連要因に及ぶ。			
6.72 全ての逸脱、原因調査及び規格外試験結果報告書については、ロットが出荷される前に、ロット記録の一部として照査すること。				
8. 製造及び工程内管理 8.3 工程内検体採取及び管理				
8.32 重要な工程内管理(及び重要工程のモニタリング)に係わる事項については、管理事項及び管理方法を含め、文書化し、品質部門による承認を受けること。				

### **3. 製造管理責任者の位置づけ**

#### **3-1. 提言の主旨**

##### **提言**

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。

#### **3-2. 現状**

現行GMP省令では“製造管理に係る部門の責任者として製造管理責任者を置かなければならない”とされている。従って、製造管理責任者＝製造部門（または製造ライン）の長、と見なされ、この者が省令に掲げられた業務を自ら行い、または業務の内容に応じてあらかじめ指定した者にそれを行わせる（第6条）。

#### **3-3. 課題と問題点**

大規模な製造所では部門（ライン）の長がGMP省令で製造管理責任者の業務として定めるすべての事項について責任を持って把握することが困難な場合がある。また、複数のラインに複数の製造管理責任者を任命するケースでは、製造所内の構造設備や製造支援システムの管理範囲に重複が生じ、責任範囲が不明瞭となる可能性がある。

一方、組織運営上の都合から製造管理責任者には名目的に職制上の下級者が任命され、本来期待される権限と責任を実際には果たせない場合もあると思われる。

このような事例は、製造管理責任者が法的要件であるにもかかわらず、製造管理責任者である製造部門の長または製造ラインの長が、その責任要件を果たせないという現実のあることを示している。

#### **3-4. 提言とその根拠等**

製造管理責任者にかかわる前項の問題を解消するためには、製造管理責任者を置かず、製造部門の長が製造の責任をとる体制とした方が良いと考えられる。この場合、現在製造管理責任者個人の責任とされる業務は製造部門の組織で対応することが可能となり、製造所はその個別の事情に応じた責任体制をフレキシブルに構築できることになる。



GMP省令で製造管理責任者の業務とされるものは次の4項に要約される。

- 1) 製造管理
- 2) 製造衛生管理
- 3) 保管管理
- 4) 構造設備管理

このうち、「1) 製造管理」は、製造指図書発行とそれに従う医薬品の製造及びロット管理に集約される。特に製造指図書原簿 (Master manufacturing instruction) の承認とロットごとに製造指図書を発行する責任の所在が製造部門の責任体制を考える上でポイントである。GMP省令では(ロットごとの)製造指図書の発行は製造管理責任者の業務とされており、少なくともこの業務は製造管理責任者自らが行うべきであり、下位の者に権限委譲できない業務として運用されている。

尚、製造指図書原簿の最終的な承認は品質部門の長が行うべきことと考えるが、本項では製造部門内の責任を議論の対象としている。

当提言に従い、製造所の採りうる責任体制の事例を添付の図 (p.14) に示した。

事例1は、部門長が製造指図書原簿を承認し、かつ製造指図書を発行して業務のすべてに責任を負う例であり、ここでの部門長はGMP省令における製造管理責任者に対応する。

事例2では、部門長は製造指図書原簿の承認を行うが、ロットごとの製造指図書については責任業務を下位の責任者に権限委譲し、製造管理担当の責任者が発行する。この形態は現行GMP省令では実施できない体制である。

このように、製造所の事情に応じた責任体制のフレキシブルな構築が可能となることが、当提言の特長である。

尚、以下のように海外のGMPではいずれも製造は製造部門の長が責任を取る体制となっており、製造管理責任者に対応する役職の規定はない。

#### CGMP:

211.100 該当する組織部門が、いかなる変更も含めたこれら(生産及び工程管理)に関する文書化された手順を立案し、照査し、承認しなければならない。

#### EU GMP:

2.5 製造部門の長は通常次のような責任を有する(製造指図書の承認など)。

2.7 製造部門および品質管理部門の長は品質に関する責任を分担し、またある部分については共同の責任を負う。

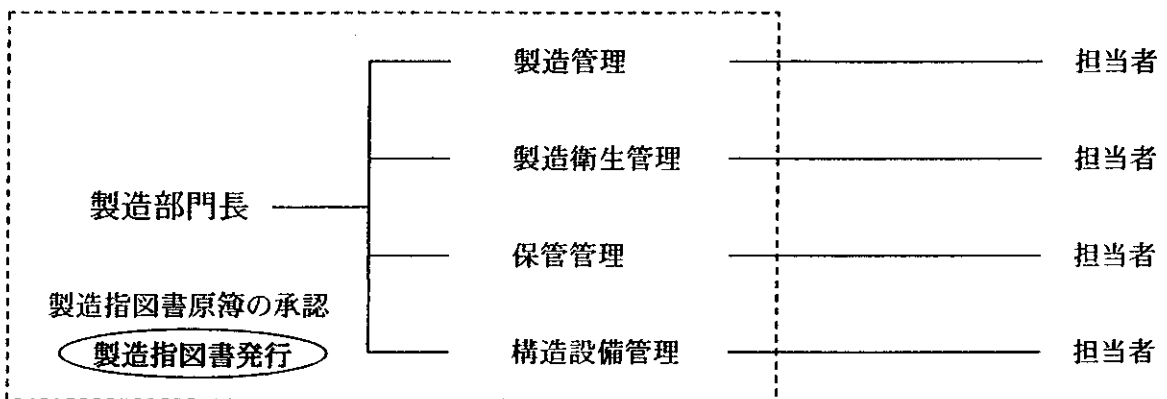
WHO GMP:

10.8 製造部門および品質管理部門の長は品質に関する責任を分担し、またある部分については共同の責任を負う。

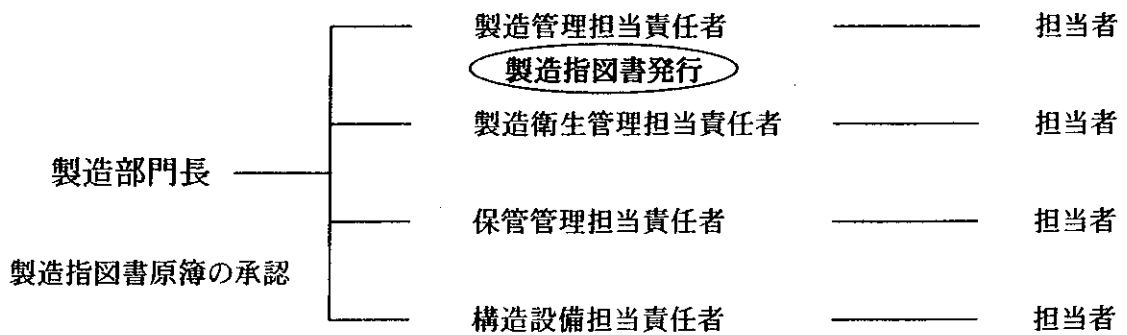
10.9 製造部門の長は通常次のような責任を有する（製造指図書承認など）

ICH Q7A:

2.3 製造部門の責任は、文書化され、かつ、以下の事項（製造指図書の発行など）を含むこと。



**事例 1** （製造部門長は現行 GMP 省令の製造管理責任者に相当）



**事例 2** （現行 GMP 省令の製造管理責任者の任務を各担当責任者が分担）

**図 製造部門の責任体制**

## 4. 逸脱管理

### 4-1. 提言の主旨

#### 提言

GMPに逸脱管理に係わる事項を付け加える。

### 4-2. 現状

GMP省令には、逸脱処理に関する規定はない。

### 4-3. 課題と問題点

製品品質に対して悪影響を及ぼす恐れがある逸脱処理が、GMP省令に規定されておらず、製薬会社の自主基準（自主基準にもなっていない場合もあると考える）となっている。また、逸脱に対する認識が低く、その逸脱行為／結果に対して適正な評価がなされていない場合も少なくないとする。

### 4-4. 提言とその根拠等

逸脱は、製品品質に対して悪影響を及ぼす恐れがあるため、医薬品品質の確保の観点から、逸脱処理に対する管理システムが必要である。また、反面、逸脱は、製品品質やGMP管理体制の改善へと繋がる糸口になる可能性があるため、改善への糸口確保の観点からも逸脱処理は必要不可欠と考える。

提言の詳細：

- ① 逸脱とは、定められた手順、基準から乖離したことを意味する。
- ② 逸脱が発生した場合は、全ての逸脱を記録すること。
- ③ 製品品質への影響を完全に否定できない逸脱に関しては、製品が出荷される前までに、品質部門が製品品質への影響を評価し、その結論を出すこと。
- ④ 逸脱に対する原因追及が必要な場合は、その逸脱に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。
- ⑤ 逸脱に関する全ての記録は、品質部門の照査を受けること。

逸脱は、異常が発生していること（又は、異常が発生している可能性があること）を意

味しており、逸脱は製品品質へ影響を及ぼす可能性がある。したがって、逸脱に関する規定を設けて、不良医薬品を一切出荷させないシステムが必要である。更に、逸脱の原因追求の結果、変更が必要な場合は、速やかに変更を行うことが必要である。

一方の側面として、逸脱は、製品品質やGMP管理体制の改善へと繋がる糸口になる可能性があるため、発生した全ての逸脱（逸脱の軽重・種類に拘らず）については記録（少なくとも、どのような逸脱を行ったかの記録）すべきと考える。また、逸脱が重大かどうかは、作業レベルでは判断がつかない場合があるため、責任者へ逸脱があったことを確実に報告するためにも、全ての逸脱は記録すべきと考える。

表 4（p.19）に逸脱に係わる海外 GMP の比較を示した。

## 5. 変更管理

### 5-1. 提言の主旨

#### 提言 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。

#### 提言 2

提言 1 に伴い、「変更管理のガイドライン」を作成する。

### 5-2. 現状

GMP 省令には、変更管理に関する規定はない。

### 5-3. 課題と問題点

製品品質に対して悪影響を及ぼす恐れがある変更管理が、GMP 省令に規定されておらず、製薬会社の自主基準（自主基準にもなっていない場合もあると考える）となっている。また、変更が日々、無意識に行われている場合も少なくないとする。更に、CTD 制度導入により、本提言で述べている変更と承認申請事項の一部変更の線引きが困難になる可能性がある。

### 5-4. 提言とその根拠等

手順・基準は、製品品質の確保の観点から根拠を持って設定されたものである。したがって、製品品質確保の観点から設定された手順・基準を変更することに対する是非を判断する管理システムが必要不可欠である。

#### 1) 提言 1

- ① 変更とは、定められた手順、基準を変更することを意味する。
- ② 変更を行う場合は、あらかじめ品質部門は、当該変更が製品品質へ及ぼす影響を評価し、変更の是非を決定すること。

- ③ 変更される場合は、当該変更が完全に実行されるため管理体制（手順書等の変更、教育訓練等）を確立すること。
- ④ 変更後の製品品質を評価し、変更により品質に問題がなかったことを確認すること。
- ⑤ 変更に関する全ての記録は、品質部門の照査を受けること。

変更は、製品品質へ影響を及ぼす恐れがあり、かつ手順・基準の変更を伴う。従って、変更を承認する前までに、製品品質への影響を評価するための管理体制の確立が必要である。さらに、変更後は変更による製品品質への影響を評価し、変更が適切であったと判断されれば変更の実行を徹底させる管理体制の確立が必要である。

## 2) 提言 2

わが国では変更に関する共通のコンセプトがないことから、変更に対する評価要件に共通の手法がなく、またそのGMP上の位置づけが明確でない。従って、具体的なガイドラインがなければ運用上で混乱を招く可能性がある。

また、CTD制度導入により、申請書に詳細な製造方法を記載することが求められているため、当該変更が「GMP上の変更」と「申請書上の一部変更」のどちらに該当するかの判断が困難となる可能性があり、ここでもガイドラインが必要と考えられる。

尚、表 5 (p.19) に逸脱に係わる海外 GMP の比較を示した。

表 4 逸脱管理に関する規定の比較

逸脱管理：現行GMP省令には記載なし。

		CGMP	EU GMP	WHO GMP	ICH Q7A
製造	対象	全ての逸脱	全て(直接的な表現ではない)の逸脱	重大な逸脱	全ての逸脱
	対応	記録し、納得のいく説明	逸脱に対する承認(資格者による)	調査し、記録	記録し、内容を明らかに重大な逸脱は、原因を調査、結論を記録
	品質管理部門の関与	照査、承認	資格者は品質管理部門が好ましい	評価	重大な逸脱が調査・解決されていることの確認
品質	対象	全て(直接的な表現ではない)の逸脱	なし	全ての逸脱	なし
	対応	記録し、納得のいく説明		記録され調査されていることを示す記録を作成	

表 5 変更管理に関する規定の比較

変更管理：現行GMP省令には記載なし。

		CGMP	EU GMP	WHO GMP	ICH Q7A
製造管	対象	全ての変更	製品の品質や工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある機械設備や原材料の変更、及び製造工程の重大な変更	製品の品質や工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある機械設備や原材料の変更、及び製造工程の重大な変更	中間体・原薬の製造及び管理に影響を与えるおそれのある全ての変更
	対応	照査し、承認	バリデートされること	バリデートされること	記録、照査、承認
	品質管理部門の関与	照査し、承認	適切なバリデーションの実施の確認		承認
品質管	対象	全ての変更	なし	なし	規格、分析法、装置の変更
	対応	照査し、承認			記録、照査、承認

## 6. 製品品質の照査

### 6-1. 提言の主旨

#### 提言 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。

#### 提言 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。

### 6-2. 現状

GMP省令には、製品品質の照査に関する規定はない。

### 6-3. 課題と問題点

製品品質の照査が、GMP省令に規定されておらず、製薬会社の自主基準（自主基準にもなっていない場合もあると考える）となっている。

### 6-4. 提言とその根拠等

逸脱、変更等は、発生事例毎に評価・処理されていく。しかし、事例毎の単発的な評価では、検出できない異常（以下、潜在異常）／リスクがある。潜在異常／リスクを積極的に検出し、検出された潜在異常／リスクを消滅させ、製品品質の恒常性を確保する観点から、製品品質の照査が必要である。

#### 1) 提言 1

- ① 製品品質の照査とは、定められた手順・基準を変更する必要があるかを確認するための照査行為である。
- ② 設定されている基準・手順が妥当であるかを確認する目的で製品品質の照査を年 1 回行い、その記録を残すこと。
- ③ 製品品質の照査には、少なくとも、以下に示す行為を行うこと。



- a) 全ての重大な逸脱又は不適合及び関連する調査内容の照査
  - b) 品質に関連する全ての返品、苦情及び回収の照査
  - c) 設定した規格に適合しない全てのロットの照査
  - d) 実施された変更の照査
- ④ 製品品質の照査の結果、設定されている基準・手順を変更する必要性が確認された場合は、変更管理にしたがって、適切に変更を行うこと。
- ⑤ 製品品質の照査に関する全ての記録は、品質部門の照査を受けること。

製品品質の照査は、製品品質の恒常性の確保（含む改善）の観点からは必要不可欠な要件であり、ICH Q7A および CGMP での要件となっている（表 6、p.22）。ICH Q7A での照査を例にすれば、製品品質の照査は、苦情・回収、不適合に対する照査である「異常に対する照査」と全ロットに対する重要な工程管理や重要な試験結果に対する照査である「製品品質の恒常性のための照査」に区分することが可能と考える。

明らかな異常等が発生している場合は、その異常等を総合的に評価するため「異常に対する照査」を製造所（企業）に法規として要求することの妥当性はあると考えられる。しかし、潜在異常／リスクを積極的に検出させ、その対応を要求すること、即ち「製品品質の恒常性のための照査」は製造所（企業）の自主的な努力目標の範囲であり、法規として要求することは法規の守備範囲を逸脱していると考えられる。

従って、今回の提言にいう製品品質の照査は、発生した異常等をトレンド分析等により総合的に評価して製品品質を確保するための「異常に対する照査」に止める。

一方、「全ロットに対する重要な工程管理や重要な試験結果の照査」等によって得ることのできる製品品質の恒常性の確保（「製品品質の恒常性のための照査」）については、その実施についての判断は企業に委任する。

## 2) 提言 2

「製品品質の恒常性のための照査」に関するガイドラインが必要である。

「製品品質の恒常性のための照査」は、法的要件ではなく、人の命と深い関係がある製薬企業として自主的に実施すべき要件と考える。このため、ガイドラインが必要である。

また、回顧的バリデーションや同時的バリデーションの定義が海外と異なるわが国では、これらのバリデーションが製品品質の恒常性を確認する手段と捉えられていることがあり、「製品品質の恒常性のための照査」と整合性をとる必要がある。

表 6 製品品質の照査に関する規定の比較

ICH Q7A	CGMP
<p>2. 品質マネジメント</p> <p>2.1 品質は原薬の生産に関係する全ての人々の責任であること。</p> <p>2.2 製造業者は、効果的な品質マネジメント体制を確立し、それを文書化し、実施すること。なお、この品質マネジメント体制は、経営者及び製造に従事する者が積極的に関与すべきものであること。</p> <p>2.3 品質マネジメント体制には、組織構成、手順、工程、資源の他、原薬が目的とする規格に適合する信頼性を保証するために必要な活動が含まれていること。品質に係る全ての活動を明確に示し、文書化すること。</p>	<p>Subpart J：記録及び報告</p>
<p>2.5 製品品質の照査</p> <p>2.50</p> <p>工程の恒常性の確認を目的として、定期的 に原薬の品質照査を実施すること。品質照査 は、通常、年一回実施し、記録すること。こ の品質照査には、少なくとも、以下の事項が 含まれること。</p> <p>重要な工程内管理及び原薬の重要な試験結 果の照査</p> <p>設定した規格に適合しない全てのロットの 照査</p> <p>全ての重大な逸脱又は不適合及び関連する 調査内容の照査</p> <p>工程又は分析法について実施した全ての変 更の照査</p> <p>安定性モニタリングの結果の照査</p> <p>品質に関連する全ての返品、苦情及び回収 の照査</p> <p>是正処置の妥当性の照査</p>	<p>211.180 一般的要件</p> <p>(e)このPartにより要求されている文書化された 記録は製品規格又は製造手順若しくは管理手順 の変更の必要性を決定するため、少なくとも毎年 各製品の品質基準を評価する際、ここに記載され たデータを利用できるよう保管管理しなければ ならない。このような評価をするために、文書化 された手順書を定め、遵守しなければならない。 更に、次の事項に関する規定を含めなければなら ない。</p> <p>(1)適と判定されようと、不適と判定されようと 多数の代表的なバッチの照査、及び妥当な場合、 そのバッチに関する記録の照査</p> <p>(2)苦情、回収返送品又は救済品の照査、及び各 医薬品に対し211.192に基づき行われる調査事項 の照査</p>
<p>2.51</p> <p>製品品質の照査の結果を評価し、是正措置又 は再バリデーションの必要性を検討すること。 これら是正措置の理由を記録すること。 合意された是正措置は適切な時機に、かつ、 有効な方法で完了すること。</p>	

## **7. 自己点検と内部監査**

### **7-1. 提言の主旨**

#### **提言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。

#### **提言2**

提言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。

#### **提言3**

提言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。

尚、提言2、3に示すガイドラインについては、今後の課題として、内容を検討していきたい。

### **7-2. 現状**

GMP省令第13条に、自己点検について規定されている。

納入業者監査については、GMP省令及び関連通知には、特段の規定はない。

### **7-3. 課題と問題点**

1) 自己点検の対象が、製造所の製造管理及び品質管理に限定されている。(あるいは、限定されているとの印象を与える。)

しかしながら、製造所における品質保証には、製造所内で完結する事項に止まらず、製造業者たる法人が全社的に運用する品質保証システムの一環として実施されるものもある。例えば、苦情処理や回収処理、あるいは委受託先との契約等がこれにあたる。こうした面の自己評価について、自己点検だけでは不十分であると考えられる。

2) 自己点検を行う者については「あらかじめ指定した者」と規定されているのみであり、その位置付けが不明確である。

3) 英語に訳したとき、自己点検は「Self Inspection」となり、内部監査「Internal Audit」に比べ、限定的な意味に止まるものとの印象を与える。

#### 7-4. 提言とその根拠等

##### 1) 提言 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。

内部監査の具体的な要素とは、次のとおりである。

- ①製造業者は、全社的な品質保証体制におけるGMPの有効性（注 1）を評価するため、内部監査の実施計画書及び実施手順書を作成すること。（注 2）
- ②製造業者は、計画書及び手順書に従い、定期的に製造所の内部監査を実施すること。
- ③製造業者は、内部監査を行わせるために、当該製造所に属さない者（注 3）を含む、必要な知識を有する者からなる監査チームを設けること。
- ④監査チームは、内部監査の記録を作成し、製造業者に報告し、定められた期間保存すること。
- ⑤製造業者は自ら、あるいは製造管理者等の責任と権限を有する者に、内部監査の結果見出された不備事項について、速やかに是正措置を講じさせること。
- ⑥製造業者は、是正措置の実施状況を評価し、その記録を作成し、定められた期間保存すること。
- ⑦製造業者は、内部監査の結果に基づき、必要と認められる場合には、品質保証システムの改訂を行うこと。

注 1 : 「全社的な品質保証体制におけるGMPの有効性」とは、7-3. 1) に述べたとおり、製造所内で完結する事項に止まらず、製造業者たる法人が全社的に運用する品質保証システムの一環として、製造所のGMPが果たす役割・機能をいうものである。

注 2 : 自己点検の実施状況は、内部監査の監査対象に含まれるものであること。

また両者を一体的に運用・実施する場合も想定される。両者の関係は、

自己点検：「製造所単位での製造管理及び品質管理についての自己評価」

内部監査：「製造業者の品質保証体制に関する自己評価。品質保証体制に係る製造所のGMPの役割について監査する。」

注 3 : 「当該製造所に属さない者」とは、「当該製造業者の本社の者」や「当該製造業者の他の製造所の者」等も想定しており、必ずしも「社外の者」のみを言うものではない。