

い。

GMP は、製造業者の自律的な品質保証のためのシステムの一環であることを考慮したものである。

WHO GMP や ISO9000 シリーズ等の国際的に用いられる品質基準では、既に同程度の内部監査の実施が要求されている。わが国においても、既に平成 9 年 10 月 24 日付医薬監第 64 号厚生省医薬安全局監視指導課長通知で示された、不良品等発生防止に関する検討会の報告書において、危機管理体制を含めた品質保証体制の全般について、第三者的な観点からの内部監査の実施の必要性が指摘されている。

本提言は、GMP の自律性を明確にし、自己責任の具体化を図る点で有効と考える。このことは、行政査察等への依存の減少による規制緩和の推進の一助ともなると考える。その内容は、現行の自己点検の規定を充実・補完するものであり、事業者に過剰な負担を求めものではない。

2) 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。

ガイドラインには、次のような事項を含める必要があると考えるが、その具体化には別途検討が必要である。

- ①品質保証システムと、これに関係する情報処理、経営理念等を監査対象とすること。
- ②監査は、必要な知識を有する複数の者により構成する監査チームが実施すること。また、監査チームの責任者の位置付けを示すこと。
- ③監査チームには、第三者的な観点を持たせるため、必要に応じて、社外の専門家を加えることも有効であること。
- ④監査の結果見出された不備事項について、是正措置を実施する手順、その責任者の位置付けを示すこと。
- ⑤自己点検の実施状況は、この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・実施する方法もあること。

品質システムに係る社内組織や、製造所と本社の関係等には、多様な形態がある。このため、各事業者の共通認識となり得る、自己点検及び内部監査の基本的な概念を明らかにしたうえで、効率的・効果的な実施のためのガイドラインを作成し、各製造業者の実状に応じた自主的な取組みを促すことが望まれる。

3) 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。

ガイドラインには、次のような事項を含める必要があると考えるが、その具体化には別途検討が必要である。

- ①製造業者（あるいは、製造業者が指名した購買等管理責任者とする。以下同じ。）は、製造する医薬品に関係する納入品及び提供されるサービスを、自らが規定する品質等の要求事項に適合させるための、外注先、契約先及び購買の管理に関する手順書を作成すること。
- ②製造業者は、外注業者、契約業者及び納入業者（以下、「納入業者等」という。）が適切な品質の納入品又はサービスを提供できる能力を有していることを評価・確認し、その記録を作成すること。
- ③製造業者は、納入業者等に対して行う確認・調査・管理の方法、頻度及び範囲等を明確にし、その実施について、納入業者等と取決めを行うこと。
- ④製造業者は、上記③の取決めに基づく確認・調査・管理等の実施記録を作成すること。
- ⑤製造業者は、納入品又はサービスを発注する際には、その製造方法、仕様、品質規格、製造管理、品質管理又はサービスの方法等を記載した、外注・契約・購買の管理文書を作成すること。
- ⑥製造業者は、上記⑤の管理文書に従い納入品及びサービスの受入検査を実施すること。

納入業者等の監査については、WHO GMP や不良品等発生防止に関する検討会の報告書等で言及されている。一方、納入業者には、たとえば包装箱の業者のように、薬事法による許認可や品質基準等の適用を受けない者も多い。

このため、標準的な実施方法のガイドラインを示し、各製造業者の実状に応じた自主的な取組みを促すことが適当と考える。

4) 付記

本提言の取りまとめにおいては、多くの議論があった。

これは、現状では自己点検や内部監査の目的や意義、その手法等についての理解や運用が多様であることの現れと思われ、そうした面からも整理が必要な課題であると考えた。

尚、表 7 (p.27) に自己点検等に係わる海外 GMP の比較を示した。

表 7 自己点検等に関する規定の比較

1. 自己点検

GMP 省令	WHO GMP	EU GMP	ICH Q7A
<p>(自己点検) 第 13 条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該製造所における医薬品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと。</p> <p>二 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>三 自己点検の結果の記録を作成し、その作成の日から三年間(当該記録に係る医薬品が細胞組織医薬品である場合には、その有効期間に十年を加算した期間)保存すること。</p> <p>2 製造業者は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、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とともに、当該措置の記録を作成し、その作成の日から三年間(当該記録に係る医薬品が細胞組織医薬品である場合には、その有効期間に十年を加算した期間)保存しなければならない。</p>	<p>9. 自己点検および品質監査</p> <p>9. 1 原則</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造者が GMP を遵守しているか評価する。 GMP 履行上の不十分な点を洗い出し、必要な改善措置を勧告する。日常的、特殊な場合(回収、不合格事例の顕現)、当局の査察が通告された時に行う。 自己点検チームは、GMP の実施を客観的に評価できる従業員で構成。 改善勧告はすべて実施。 文書化された手順及び効果的なフォローアッププログラム <p>自己点検の項目</p> <p>9. 2 成文化した自己点検手順を制定すること。</p> <p>調査項目</p> <p>従業員、従業員を含む施設、建物および機械設備の保守、出発原材料および最終製品の保管、機械設備、製造管理および工程管理、品質管理、文書化、衛生管理、バリデーション、再バリデーションプログラム、器具および計量システムの校正、回収手続き、苦情処理、表示(ラベル)管理、前回の事故査察の結果および取られた改善措置</p> <p>自己点検チーム</p> <p>9. 3 管理者は GMP に詳しい従業員の中から自己点検チームを任命。社外から任命するもできる。</p> <p>自己点検の頻度</p> <p>9. 4 各企業の規定に委ねる。</p> <p>自己点検報告</p> <p>9. 5 査察完了時に報告書を作成すること。</p> <p>報告書内容</p> <p>a) 自己点検結果 b) 評価および結論 c) 改善勧告</p> <p>フォローアップ活動</p> <p>9. 6 企業の管理者は自己点検報告及び改善勧告の双方を評価</p>	<p>第一章：品質マネジメント</p> <p>品質保証</p> <p>(ix)品質保証システムの効果及び適用性を定期的に評価する自己点検又は/もしくは品質監査の手順が存在する。</p> <p>第九章：自己点検</p> <p>基本的方針</p> <p>自己点検は GMP の原則の実施及び遵守をモニターするため、および必要は正措置の提案のために実施しなければならない。</p> <p>9.1 品質保証の原則に合致していることを検証するために、前もって計画されたプログラムに従った間隔で、人的事項、施設、設備、文書化、製造、品質管理、医薬品の配送、苦情・回収及び自己点検について調査されなければならない。</p> <p>9.2 自己点検は会社が指名したしかるべき者により、独立した詳細な方法で実施されなければならない。外部の専門家も有用である。</p> <p>9.3 全ての自己点検は記録されなければならない。報告には点検時になされたすべて観察事項及び、もし適用するのであれば、是正措置に関する提言を含まなければならない。</p>	<p>2. 2 品質部門の責任</p> <p>2. 2.2 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。</p> <p>7. 内部監査(自己点検)が実施されていることを確認すること。</p> <p>1.5. 製品の品質の照査を実施すること。</p> <p>2. 4 内部監査(自己点検)</p> <p>2. 4.0 原薬に係る GMP を遵守していることを確認するために、承認を受けた日程に従って定期的な内部監査を実施すること。</p> <p>2. 4.1 内部監査結果及び是正措置を記録し、当該企業の責任のある経営者の注意を喚起すること。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>

2. 内部監査

GMP 省令	WHO GMP	EU GMP	ICH Q7A
<p>特段の規定はなし。</p> <p>* 既に平成 9 年 10 月 24 日付 医薬監第 6 4 号厚生省医薬安全局 監視指導課長通知で示された、不良品等発生防止に関する検討会の報告書において、危機管理体制を含めた品質保証体制の全般について、第三者的な観点からの内部監査の実施の必要性が指摘されている。</p>	<p>品質監査</p> <p>9. 7 自己点検を補うために、品質監査を行うことは有意義である。品質監査は、品質管理の状況を改善するという特別の目的をもって品質管理システムの全体又は一部を調査し、評価することである。品質監査は通常外部又は独立の専門家又は特に管理者に任命されたチームによって行われる。この監査は納入業者及び契約業者にまで拡大されることがある。</p>	<p>特段の規定はなし。</p>	<p>特段の規定はなし。</p>

3. 納入業者監査

GMP 省令	WHO GMP	EU GMP	ICH Q7A
<p>特段の規定はなし。</p> <p>* 既に平成 9 年 10 月 24 日付 医薬監第 6 4 号厚生省医薬安全局 監視指導課長通知で示された、不良品等発生防止に関する検討会の報告書において、原料や資材の品質確保のため、これらの納入業者の製造管理及び品質管理の状況の確認の必要性が指摘されている。</p>	<p>納入業者監査</p> <p>9. 8 品質管理部門は、他の関連部門とともに、所定の規格に適合する出発原料及び包装資材を確実に提供することができる納入業者を認定する責務を負っている。</p> <p>9. 9 納入業者は、評価を受け、認定された後、その名が規格書に記載され、その評価には納入業者の履歴及び納入原材料の特質が考慮されなければならない。監査が必要な場合は、納入業者の能力が原薬 GMP 基準に適合するか否かを調査すること。</p>	<p>特段の規定はなし。</p>	<p>1.6 受託製造業者(試験機関を含む)</p> <p>1.6. 1.3 契約書では、GMP 適合を確認するために、委託者が受託者の施設を監査する権利を認めていること。</p> <p>1.7 代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者、再包装業者及び再表示業者</p> <p>1.7. 3.0 代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者、再包装業者及び再表示業者は、第 2 章で規定する品質マネジメントを行う体制を確立し、文書化し、実施すること</p>

*CGMPには自己点検、内部監査の項は存在しない。

8. 教育訓練

8-1. 提言の主旨

提言

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。

8-2. 現状

GMP省令第14条に、教育訓練について規定されている。

8-3. 課題と問題点

教育訓練の対象・内容が、作業員を対象とする製造管理及び品質管理に関する事項に限定されている。(意図的に限定しているとの誤解を与える恐れがある。)

8-4. 提言とその根拠等

GMPの教育訓練に、「医薬品の品質保証に関与する者に対して、その者の業務に応じて、品質保証に係る組織、責任、手順、工程並びに人的及び物的資源に関する教育訓練を、計画的に実施すること。」を盛り込む。

注1：ここでは、「医薬品の品質保証」業務の構成要素を「品質保証に係る組織、責任、手順、工程並びに人的及び物的資源」としているが、これは、本研究班のA班において検討されている、品質システム概念を取り入れたものである。

注2：「医薬品の品質保証に関与する者に対して」とは、製造工程や試験検査に直接携わる者に止まらず、これらの統括の他、購買、苦情処理、回収処理、委受託先との協議等に関与する者も教育訓練の対象となることを明確にしようとの主旨である。

GMPには、製造所における狭義の製造管理及び品質管理業務に止まらず、苦情処理や回収処理あるいは委受託製造等の、全社的な品質保証体制に係る事項も規定されており、これらを含む広義の品質保証業務について教育訓練の対象とすることを明確にしたい。

また、WHO GMP や ISO9000 シリーズ等の国際的に用いられる品質基準では、製造業務及び品質管理業務に従事する者に限らず、品質に影響する可能性のある業務に従事する全ての

者が教育訓練の対象とされている。

また、本提言は、GMPの自律性を高め、自己責任の具体化を図る点で有効と考える。その内容は、現行の教育訓練の規定を補完・充実化するものであり、事業者に過剰な負担を求めるものではない。

付記)

本提言の取りまとめにおいては、多くの議論があった。

これは、現状では教育訓練の目的や意義、その手法等についての理解や運用が多様であることの現れと思われ、そうした面からも整理が必要な課題であると考えた。

尚、表 8 (p. 30) に教育訓練に係わる海外 GMP の比較を示した。

表8 教育訓練に関する規定

GMP省令	ICH Q7A	WHO GMP	EUGMP	CGMP
<p>第14条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務をおこなせなければならない。</p> <p>一 作業員に対して、製造管理及び品質管理に関する教育訓練を計画的に実施すること。</p> <p>二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対し文書により報告すること。</p> <p>三 教育訓練の実施の記録を作成し、その作成の日から3年間保存すること。</p>	<p>3. 従業員</p> <p>3.1 従業員の適格性</p> <p>3.10 中間体、原薬の生産を実施し監督するために、適切な教育訓練を受け、又は経験を有する適任者を適切な人数配置すること。</p> <p>3.12 適任者による教育訓練を定期的に実施すること。なお、それぞれ従業員の教育訓練は、すくなくとも、当該従業員が行う作業及び職務に係わるGMPの訓練を含むこと。また、教育訓練の記録を保管し、定期的に評価すること。</p>	<p>教育訓練</p> <p>10.11 製造業者は文書化したプログラムに従って教育訓練を行うこと。教育訓練は、製造区域あるいは試験検査室に立ち入るすべての従業員(現場、保守および清掃作業員を含む)および製品の品質に影響する可能性のある業務についての上記以外の従業員を対象としなければならない。</p> <p>10.12 GMPの理論および実践についての基礎的教育訓練のほかに、新入の従業員はその配置業務に適した教育訓練を受け、またその後も再教育訓練プログラムはいつでも利用可能で、製造部門の長あるいは品質管理部門の長によって、適切である、との承認を受けたものでなければならない。教育訓練記録は保管されなければならない。</p> <p>10.13 清浄区域や生理活性の高い物質、毒性物質、感染性あるいは感作性の高い物質を扱う区域など汚染が問題となる区域で働く従業員には特別な教育訓練を行うこと。</p> <p>10.14 品質保証の概念およびその理解と実践のレベルを向上するためのあらゆる手段が教育訓練期間中に徹底的に討論されていること。</p> <p>10.15 訪問者あるいは教育訓練を受けていない従業員は、できれば、製造区域および品質管理区域に立ち入らせないようにすること。もし立ち入らなければならない事態が生じたら、あらかじめ注意事項、特に保険管理や規定の防護服のことについて知らせること。また詳細に指導すること。</p>	<p>原則</p> <p>品質保証と医薬品が正しく製造できる満足されるシステムの設立と維持は、人間を頼みとする。この理由のために、結果責任が各個人によって明確に理解され、かつ記録されている、資格が有り適格性が確認された人間が全ての職務を行う必要がある。すべての人間(従業員)はかれらに影響を与えるGMPの精神を承知していなければならない。衛生に関する訓練を含む、彼らに必要とされる初期及び継続的な訓練を受けていなければならない。</p> <p>2.8 製造業者は、製造区域あるいは試験検査室に立ち入るすべての従業員(現場、保守および清掃作業員を含む)および製品の品質に影響する可能性のある業務についての上記以外の従業員に訓練を施さなければならない。</p> <p>2.9 GMPの理論および実践についての基礎的教育訓練のほかに、新入の従業員はその配置業務に適した教育訓練を受けること。またその後も継続的教育訓練を行い、教育訓練の実践的な結果は定期的に確認されなければならない。教育訓練プログラムは、製造部門の長あるいは品質管理部門の長によって、適切である、との承認を受けたものでなければならない。教育訓練記録は保管されなければならない。</p> <p>2.10 清浄区域や生理活性の高い物質、毒性物質、感染性あるいは感作性の高い物質を扱う区域など汚染が問題となる区域で働く従業員には特別な教育訓練を行うこと。</p> <p>2.11 訪問者あるいは教育訓練を受けていない従業員は、できれば、製造区域および品質管理区域に立ち入らせないようにすること。もし立ち入らなければならない事態が生じたら、あらかじめ注意事項、特に保険管理や規定の防護服のことについて知らせること。また詳細に指導すること。</p> <p>2.12 品質保証の概念およびその理解と実践のレベルを向上するためのあらゆる手段が教育訓練期間中に徹底的に討論されていること。</p>	<p>211.25 従業員の適格性評価</p> <p>(a) 医薬品の製造、加工処理、包装又は保管に従事している者は、自分に割り当てられた職務を遂行できるようにするために、教育、訓練及び経験を、或いはそれらを組み合わせたものを受講しなければならない。訓練は、従業員が遂行する特定の操作につき行い、かつ、従業員の職務に関係するようなCGMP(この章のCGMP規則及びこれらの規則で要求される文書化された手順)について行われなければならない。CGMPにおける訓練については、従業員が彼らに適用されるCGMP要件に精通していることを保証するため、継続的、かつ十分は頻度で有資格者によって実施しなければならない。</p> <p>(b) 医薬品の製造、加工処理、包装又は保管の監督責任の立場にいる者は、医薬品が意図するか、又は含有していると表示される安全性、本質、力価、品質及び純度を有していることの保証を与えるような方法で、割り当てられた職務を遂行するために、教育、訓練、及び経験を、或いはそれを組み合わせたものについて受講しなければならない。</p>

「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」

テーマ； 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

所 属 国立医薬品食品衛生研究所
化学物質情報部
分担研究者 森 川 馨

協力研究者

齋藤 泉	塩野義製薬(株) 金ヶ崎工場	
池田 一史	田辺製薬(株) 生産技術研究所	製薬研究部
大池 敦夫	藤沢薬品工業(株) 製剤研究所	
川上 良一	藤沢薬品工業(株) 品質保証部	品質企画室
木村 行彦	中外製薬(株) 品質保証部	
三川 正明	ファルマシア(株) 技術・製造・供給部門	品質保証部
渡辺 恵市郎	日揮(株) 産業プロジェクト本部	GMP技術部

I. 緒言

本年7月の薬事法改正により製造承認制度が製造販売承認制度に変更されることに伴って日本の薬事制度・規制が大きく変わろうとしている。この状況の中で医薬品の品質を確保しその保証システムをさらにレベルアップさせて、有効かつ安全な医薬品を国民に供給しつづけていくためには、従来から行われてきているGMPを含めた品質保証システムのあり方と手法を原点から見なおし、国際調和をもちかたの上で新しいシステムを再構築していく必要がある。本厚生科学研究ではこの再構築の基礎的資料とするための様々なテーマが取り上げられているが、本章では医薬品の製造品質確保上で最も重要と考えられる技術移転と変更管理をテーマとして取り上げ、医薬品の研究開発から生産に至るまでの間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。

II. 品質の設計と製造品質の確立

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。次節では原薬、製剤及び設備構築についてこの5つの段階での実施内容を概説するとともに、本分科会の研究テーマである技術移転と変更管理について考察する。

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。この過程で設計品質が製造品質に落とし込まれると言っても過言ではない。

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ており、これが本研究のテーマの一つである。

4) バリデーショと生産

技術移転された製造処方にに基づく安定した生産が可能であることを、各種バリデーショにより検証した上で生産が開始される。バリデーショ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、PQ、洗浄バリデーショ、IV等の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する。

III. 品質設計及び製造品質確保のために

品質設計及び製造品質確保に必要な事柄はその対象に関わらず基本的に同一であろう。しかしながらその細部については対象により異なっており、様々なバリエーションが生れることとなる。本節では、対象を原薬、製剤（注射剤、固形製剤）、製造設備としたときの各対象における留意点について述べることにする。

1. 原薬

1) 品質の設計

医薬品原薬の製法開発及び規格設定は、技術開発部門の責任で実施する。本段階では、製造プロセスの根幹部分すなわち合成ルート及び精製方法とその諸条件を設計すると同時に、原薬の規格・試験方法が設定される。また、工業化に向けた基礎的なデータも取得する。具体的には、以下のような事項を検討し、情報収集する必要がある。

(a) 原材料、中間体、原薬に関する項目

- 不純物プロファイル、残留溶媒に関する情報（不純物の構造と生成経路）
- 原薬結晶性状に関する情報（結晶形、塩、粉体特性）
-
- 安定性・性状に関する情報（原料、原薬(包装された原薬含む)、中間体、各処理液、晶析スラリー、湿体結晶)
- 原薬、中間体、原料の安全性に関する情報（MSDS）
- 原料の動物起源等に関する情報
- 包装材料及び保管方法に関する情報（包材材質、保管温度・湿度）
- 標準品、種晶に関する情報（調製方法、規格及び試験方法、保存方法）
-

(b) 製造法に関する項目

- 製造方法に関する情報（合成ルート、精製方法）
- 操作条件に関する情報（管理パラメータ）
- 重要工程及びパラメータに関する情報（品質に影響を及ぼす工程とパラメータの特定）
- in-process control に関する情報
- 製造に関わる基礎データ（物性、発熱速度、反応速度、溶解度など）

- 環境・安全性に関するデータ（環境負荷、プロセス安全性）

(c)設備・機器に関する項目

- 機器洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、サンプリング方法）
- 設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性）

(d)試験方法に関する項目

- 原薬、中間体、原材料の規格及び試験方法に関する情報（理化学、微生物、エンドトキシン、物理化学的性質等）
- 原薬、中間体試験方法のバリデーション

2) スケールアップ、品質変動の解明

スケールアップ検討および品質変動の解明についても、技術開発部門の責任で実施すべきである。

(1) スケールアップ検討

原薬製造プロセスは、不安定な化学物質を取り扱うことが多く、しかも化学的変化を伴う非定常プロセスであるという特徴を有している。したがって、スケールアップに際しては、各単位操作における処理時間の予測と、操作中における対象化合物の安定性に着目して検討し、スケールアップ条件を設計する必要がある。

また、操作パラメータのうちスケール依存型パラメータにおいては設備的な要因が品質に大きく影響する可能性があるため、その点について十分に検討する必要がある。例えば、反応、晶析等で不均一系の操作が行われる場合は、攪拌等についてスケールアップ因子を用いるスケールアップが行われる。この場合には、モデル実験におけるワーストケースの検証とスケールアップにおけるスケールアップ因子の妥当性検証が必要となる。一方、スケール非依存型パラメータについては、小実験スケールでのパラメータ条件設定とワーストケースの検証で設定可能である。

反応工程及び晶析工程を例として、スケールアップ検討で確認すべき事項を以下に示す。

(a)反応工程のスケールアップ検討事項

- 温度パターンの再現性とその影響（昇温・降温時間の遅れが品質に及ぼす影響）
- 不均一反応や半回分反応における攪拌の影響（濃度分布の形成、拡散律速域の形成）
- 半回分式での逐次反応や発熱反応の作業時間の予測とその影響（設備の能力不足に伴う作業時間の延長および品質への影響）
- 発熱速度と除熱能力のバランス（発熱反応における温度パターンとその影響）
- 設備の影響（ユーティリティ必要能力の妥当性。温度分布、デッドボリューム、境膜での過加熱等による影響）
- スケールアップに伴う変動の確認（コルベンレベルでは顕在化しなかった現象）

(b)晶析工程のスケールアップ検討事項

- 攪拌の影響（粒子径や結晶多形に与える影響及びスケールアップ因子の選定）
- 温度パターンの再現性（設定された温度パターンの再現性と品質への影響）
- 設備の影響（温度分布、流動パターンの変化、局所濃度分布・温度分布の影響、境膜部分の過冷却、スケールアップ）
- 固液分離時間の予測とその影響（ろ過待ち状態のスラリーの安定性）
- 操作性の確認（スラリー排出性、移送性、攪拌負荷等実機レベルでの問題点）

(2) 品質の変動要因の解明

さらに、品質変動要因の解明については、品質の設計段階、スケールアップ検討段階を通じて以下のような検討が必要である。

(a)品質に影響を及ぼす工程

最終物を生成する工程、薬理活性を持つ構造を生成する工程に加えて、精製操作等で除去できない不純物が生成される工程等最終原薬の品質に影響を及ぼす工程を特定する。

(b)品質に影響を及ぼす重要パラメータの設定

a項で記載した工程を管理するパラメータで不純物の生成・除去、最終原薬の物理化学的性質等最終原薬の品質に影響を及ぼすパラメータを調査し、その管理範囲を設定する。

(c)その他のパラメータの設定

最終原薬の品質に影響を及ぼさないパラメータについては、バリデーションの対象とはしないが、変更管理の対象とし変更記録を残す。

3) 技術移転

技術移転については、技術開発部門の責任のもとに実施する。受託部門が自社内、他社を問わず品質の設計段階、スケールアップ検討段階で得られた品質確保、安定生産に必要な情報(重要パラメータの設定根拠、安定性データ等)を提供する。また、技術開発部門は、技術資料や情報の交換のみならず、必要に応じて受託部門に対して製造・試験立会い等の OJT による技術教育および移転を確実に実行していくための技術的サポートを行う。

一方、受託部門においては原薬の品質を保証できる製造技術・設備および品質保証体制を有しておく必要がある。そして技術開発部門から提供された情報をもとに安定生産可能な製造 Know-How を技術開発部門と共同で確立する。

移転時の予測的バリデーションにおいては、対象(プロセス、分析法、設備等)、項目、評価方法と基準、実施体制、ドキュメント、教育等を記載したバリデーションマスタープランを作成する。また、それに基づいて実施する各バリデーション*について、その計画及び結果をバリデーション計画書・報告書にまとめる。

さらに、実生産規模での確認等が終了した後、この結果を基に、技術移転に関する総合的な評価判定(実施される受託部門単独での製造における結果を基に評価判定する場合もある)を行う。これを技術移転完了報告書としてまとめ、委託部門、受託部門双方の品質保証部門の承認をもって技術移転の完了とする。

* 据付け時の適格性確認、稼動性能の適格性確認、実生産規模での確認、コンピュータバリデーション、洗浄バリデーション、試験方法のバリデーション

4) 原薬における変更管理の考え方

(1) 変更の考え方

原薬の製造法などの変更においては、存在する不純物のみでなく物理化学的特性が変化し、医薬品の有効性、安全性等に影響を及ぼすことが考えられる。また、その可能性は最終に近い工程における変更になるほど大きくなる。従って、変更が最終原薬品質にどのように影響を及ぼすか、不純物プロファイル及び物理化学的特性等を評価する必要がある。

(2) 評価に対する考え方

変更時の評価は、一般的に出発原料から変更された工程直後の単離中間体で品質の同等性を確認する。その段階で品質の同等性保証が不可能な場合は、次の工程で同等性を評価する。後半の工程になるに従ってその評価項目を追加し、剤形に応じた付加項目などについても盛り込む必要がある。

最終原薬で評価する場合には、変更に伴って変化する可能性がある不純物プロファイル(類縁物質、残存溶媒)や物理化学的性質(結晶多形、結晶形状、粉体特性、溶解特性等)について、変更実施前との同等性を評価し、必要に応じて原薬、製剤での安定性試験等によって変更の妥当性を検証する必要もある。

(3) 変更対象

- 製造場所、試験場所の変更*
- あらかじめ決められた範囲を超えた製造スケールの変更*
- 製造法の変更(合成ルート*、製造条件**)
- 製造設備、機器の変更**
- 原料、容器、包材の規格変更*
- 原料、資材の供給先変更**
- 原料の動物起原等に関する変更*
- 中間体、原薬の規格及び試験方法の変更*
- 工程検査の規格及び試験方法の変更*
- 製品の品質、安全性に影響を与えるかもしれない施設のレイアウト/構造、プロセス、主要設備、製造支援システム(空調設備、用水システム)、ユーティリティ(蒸気、ガス、圧空など)の変更**
- 兼用施設/設備で、新たな原薬、中間体を製造する場合(交叉汚染が問題となるような製品)

**

(* ; 事前承認および一変申請の対応検討が必要な変更、** ; 製品への影響度によりレベル分類が必要な変更)

2. 注射剤（無菌製剤）

1) 品質の設計段階（組成、製法、規格）

注射剤の場合、特殊な剤形を除けば体内動態について考慮する必要はない。ただし、局所注射剤、懸濁注射剤については別途の観点が必要である。また、製剤的に見て組成と製法が有効性に影響する可能性が最も少ない剤形ではあるが、安全性については最も神経を使わざるを得ない。

一般に、研究所で品質の設計段階で検討すべき項目とデータには以下のようなものがある。基本的には、CTD（モジュール2）に記載すべきデータが主な対象となる。

組成に関する情報：

- ▶ 処方設計に関する情報（各添加剤の配合理由とその妥当性；pH、添加剤と安定性の関係、過量仕込みなど）
- ▶ 原薬の安定性に関する情報（加熱、光、ガス）
- ▶ 原薬、原料の安全性に関する情報（MSDS）
- ▶ 原薬、原料の起原に関する情報（動物由来原料など）
- ▶ 原薬、原料のロット間における品質のばらつき、また原料のロットによる安定性、不純物への影響
- ▶ 組成から見た無菌性、清浄性確保のための基礎資料
- ▶ 製剤の安定性に関する情報（加熱、光、振動、ガス）

製法に関する情報：

- ▶ 剤形選択に関する情報（溶液 or 凍結乾燥 or 粉末製剤；安定性との関係）
- ▶ 容器・栓の設計根拠と妥当性に関する情報（材質からの溶出物、製剤と容器との相互作用（吸着性）など）
- ▶ 初期製法設計に関する情報（無菌操作法 or 最終滅菌法；滅菌加熱による安定性への影響）
- ▶ プロセスフィルターの選択に関する情報（吸着性など）
- ▶ プロセス設計と重要工程（重要工程の検査項目と規格）
- ▶ 製法から見た無菌性、清浄性確保のための設計根拠

規格に関する情報：

- ▶ 原薬の規格および試験方法（理化学、微生物、エンドトキシンなど）
- ▶ 原料の規格および試験方法（理化学、微生物、エンドトキシンなど）
- ▶ 製品の規格及び試験方法（理化学、微生物、エンドトキシンなど）
- ▶ 出荷規格（安定性等を考慮した社内管理規格）と製品規格（使用期限を保証する承認規格）の案
- ▶ 原薬及び製品に関する試験法のバリデーション
- ▶ 標準品及び標準物質（調製方法、規格及び試験方法、保存方法と安定性など）

2) スケールアップ、品質変動要因の解明

注射剤のスケールアップについては、固形製剤ほど困難なポイントはないが、適切な小スケール設備が存在しないことから、初期の開発段階から生産機スケールの設備を使用した試作が多く行われている。したがって、スケールアップ時に検討されるべき品質変動要因の抽出は十分に行われているとは言い難い状況にある。一般に注射剤のスケールアップで製品の品質に影響を受けやすい事象として注意を要する項目には以下のようなものがある。

- ▶ 凍結乾燥における、棚間及び棚内での仕上がり水分、含量等のバラツキ
- ▶ バイアル品におけるゴム栓含有水分量の変化とバラツキ
- ▶ 最終滅菌後の製品の含量、不純物等のバラツキ

また、品質変動要因には原材料起因と設備由来の2面があるが、これも固形製剤に比較すればそれほど大きくはない。

- ▶ 原材料の変動については、例えば溶解性に影響を与える粒度や、安定性に影響を与える過酸

化物、無菌性に影響を与える生菌数などのバラツキについて評価しておく必要がある。

- 設備については、設備内の温度分布、また重要パラメータの変化などが製品品質に与える影響を評価しておく必要がある。特に、酸素、水分、光などに鋭敏な薬物、蛋白などの微量製剤では設備運転状況と安定性との関係を十分に把握しておく必要がある。

これらを含めて、注射剤の製造施設変更、スケールアップの時点で変更前後の品質の同等性を保証するために確認すべき項目とデータには以下のようなものがある。

- 薬液調製プロセスの妥当性（全成分の含量均一性、溶液状態での安定性など）
- 無菌ろ過プロセスの妥当性（完全性、ろ過システム/薬液の適合性、ろ過薬液の安定性、初流廃棄量など）
- ろ過フィルターの微生物捕捉性能（バリデーショndata）
- 容器・栓の洗浄の妥当性（洗浄のバリデーション、乾燥と残留水分など）
- 容器・栓の滅菌の妥当性（滅菌、脱 ET のバリデーション、栓の乾燥と残留水分など）
- 充填プロセスの妥当性（充填精度、充填システム/薬液の適合性、充填薬液の安定性、初流廃棄量など）
- 凍結乾燥プロセスの妥当性（サイクル条件、乾燥の庫内均一性、水分と安定性など）
- 打栓、熔閉の妥当性（ヘッドスペースの不活性ガス置換率と安定性）
- 最終滅菌プロセスの妥当性（滅菌のバリデーション）
- 検査プロセスの妥当性（検査方法の開発、異物の種類、検査精度）
- 設備洗浄方法の開発と洗浄のバリデーション
- 設備滅菌方法の開発と滅菌のバリデーション
- 無菌操作プロセス管理の妥当性（培地充填試験など）
- 環境管理の方法とモニタリングデータ（消毒方法など）
- 重要工程の管理パラメータと工程検査データ
- 前臨床ロット、治験薬ロット等の全バッチデータ

製剤研究部門で製法設計、工業化に向けたプロセス設計をしていくための根拠資料となる予測的バリデーショndata及び製造施設変更、スケールアップに伴う変更の妥当性確認のためのバリデーション（ベリフィケーション）データを治験薬製造の中でいかに採取していくかがポイントである。また、開発段階での製造方法、分析方法変更時の変更管理を確実に文書として残しておくことが重要である。

3) 技術移転

自社内の製造部門に技術移転する場合と、他社に製造を委託する場合には、移転すべき情報はケースバイケースになるが（他社への技術的ノウハウの移転制限）、注射剤においては、製造設備は被移転側で完備されていることが多いと想定されるため、基本的には（1）（2）の段階で得た情報、データを元に得られた、その製造に必要な重要パラメータ、規格試験法並びに品質確保上の重要事項を移転することになる。

技術移転については、情報そのものよりも情報伝達のシステム構築が重要と考えられる。すなわち、①移転する技術の内容をどのように整理するか、②移転のためにどのような書類を整理するか、③何を以って技術移転が終了したと判断するか、がポイントとなる。

一般に、技術情報の伝達については、社内外を問わず個別の報告書提供という形ではなく、内容をある程度サマライズした移管文書の形で提供することが有効であり、企業によっては、これを開発レポートという形でまとめる場合もある。

技術移転文書としてまとめる場合、製剤では例えば以下のような項目が考えられる。

製造方法に関する項目

- 製品設計に関する情報
- 処方設計に関する情報

- 原薬製造法
- スケールアップに関する研究レポート
- 製造方法案（製造フロー、管理パラメータ、工程検査項目）
- SOP案
- 予測的バリデーションレポート（プロセス）
- 異常発生時の対処方法に関する情報
- 設備・装置に関する情報
- 安定性レポート（原料、中間体、原薬、中間製品、製剤）
- 洗浄方法案とバリデーションレポート
- 検査方法案とバリデーションレポート（自動検査機の場合）
- 包装に関する情報

その他

- 安全性情報：MSDS
- 環境管理に関する情報

分析法に関する項目

- 物理化学特性に関するレポート
- 不純物プロファイルに関するレポート
- 原薬(中間体も含む)、原料、資材の規格及び試験方法（設定の根拠/理由）及び調達先
- 工程検査規格（設定の根拠/理由）
- 製剤の規格及び試験方法（SOP）
- 分析法のバリデーションレポート
- 分析装置に関する情報（キャリブレーション/システム適格性）
- サンプルングに関する情報
- 安定性レポート（同上）
- 標準品（原薬、不純物）に関する情報（調製、規格及び分析法、保存条件と安定性）

また、異部門間の技術移転は文書の授受によるだけでなく、研究担当者が生産施設での試作、バリデーション実施に立会い、教育を兼ねて行う場合が多い。また、分析法についても高度な技術を必要とする場合には、工場の分析担当者が研究所の設備を用いてトレーニングするか、工場試作品などの分析の際に、研究者が立会いの上で工場の分析担当者と共に作業を行う場合がある。これら実地トレーニングの重要性は生産施設が自社/社外のいずれであっても同様である。

技術移転を適切に実施するためには、技術文書の授受および実地トレーニングによる具体的な移転手順と技術移転完了の確認、評価手順を定めた技術移転計画書と技術移転報告書の作成が有効である。また、これらの文書は品質保証部門が照査、承認することが望ましい。

4) 生産（GMP、バリデーション）

自社/社外のいずれであっても、バリデーションも含めてGMP管理は製造業者の責任であり、製造販売承認を持つ販社の品質保証部門は、そのGMP管理が適切に実行されていることをどんな形でコントロールするかというシステム構築（Good Quality Practice に沿ったシステム）がポイントとなる。販社の品質保証部門に要求されるであろう業務は、①製造業がGMPを遵守していることの確認（これは主に監査による）、②品質に関わる苦情処理、③回収処理、④製造業が適切に出荷判定していることの確認、⑤変更管理などが考えられる。これらを保証するためには、特に社外の製造業者を使う場合には、契約書、製品仕様書によるお互いの責任範囲の明確化と、定期的な監査によるGMP運用状況の確認が主なツールとなるだろう。また、製造業者が適切な出荷判定をしていることを保証するためには、異常・逸脱管理、OOSのルールを定め、それがロットの出荷判定にどのように反映されているか、その情報をどのように販社側が吸い上げるかがポイントとなる。また、日常的な製造状況が安定しているかどうかを評価するためには、製品の年次評価レポート*の作成が有効である。

*製品の年次評価レポート：原薬GMPでは2.5 Product Quality Reviewとして要求事項になっ

ている。この評価には少なくとも以下の項目が含まれる。

- 重要な工程内管理及び製品の重要な試験結果の照査
- 設定した規格に適合しない全てのロットの照査
- 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
- 工程又は分析法について実施した全ての変更の照査
- 安定性モニタリングの結果の照査
- 品質に関連する全ての返品、苦情及び回収の照査
- 是正処置の妥当性の照査

5) 市販後変更と一変申請

製剤製造部門で実施する変更については、変更の申請から変更内容の照査、変更時のバリデーションの要否判断、変更の承認に至る一連の手順を定めた変更管理システムを構築する必要がある。また、変更管理体制としては各部門の責任範囲を明確にし、技術、薬事、品質保証等のあらゆる観点から変更の妥当性を評価する必要がある。

Common Technical Document (CTD) による申請が実施されるようになると、製造方法に関してこれまでと比較して格段に詳細な内容記載が求められる。したがって、この承認書の記載内容の変更には一部承認事項の変更申請（一変申請）が必要になる。承認事項の変更は製造販売承認を持つ販社の責任であり、製剤製造部門（会社）で実施する変更の内容を事前に把握できるようにする取り決めが重要になる。特に製造を社外に委託する場合には、販社および受託会社間で変更に関する責任の範囲と変更の手順を契約又は仕様書等で明確にしておくことが必要である。

市販後に製剤製造部門（会社）から製造販売承認を持つ販社の品質保証部門に通知されるべき変更には、主に以下のような項目がある。製品品質への影響度により変更内容に販社の事前承認が必要か、事後の報告のみで良いかはあらかじめ変更のレベル設定をしておくことが重要である。

- 製造場所、試験場所の変更*
- あらかじめ決められた範囲を超えた製造スケールの変更*
- 処方の変更*
- 原薬、原料、容器/栓、包材の規格変更*
- 原薬、原料、資材の供給先変更**
- 原薬、原料の動物起原等に関する変更*
- 原薬、中間製品、製品の規格及び試験方法の変更*
- 製品の品質、安全性に影響を与えるかもしれない製造プロセスの変更**
- 工程検査の規格及び試験方法の変更*
- 製品の品質、安全性に影響を与えるかもしれない施設のレイアウト/構造、プロセス、主要設備、製造支援システム（空調設備、用水システム）、ユーティリティ（蒸気、ガス、圧空など）の変更**
- 兼用施設/設備で、新たな製品タイプを製造する場合（交叉汚染が問題となるような製品）**

(* ; 事前承認および一変申請の対応検討が必要な変更、** ; 製品への影響度によりレベル分類が必要な変更)

しかし、変更の妥当性評価について販社が責任を持つためには、品質保証部門のみで担当することは困難であり、開発過程で得られた知見、データといった科学的根拠に関する情報が必須なことから製剤の設計部門である販社の CMC 担当部門の協力が必須である。

また、承認事項に対して適切な変更管理を運用していくためには、欧米のように承認事項の変更申請に関するレベル分類と申請手順（事前承認が必要な変更、事前報告が必要な変更、年次報告でよい変更）に関する早急な制度の見直しが望まれる。

3. 固形製剤

1) 品質の設計 (処方設計、製造法、規格)

固形製剤の処方設計、製造法開発、規格・試験法の設定は技術開発部門の責任で実施する。開発初期段階では、まず簡易な処方での原薬の薬物動態の見極めを行い、原薬の物理化学的特性、生物薬剤学的特性を考慮したプロトタイプ製剤の処方設計を行なう。その後の開発過程で、必要に応じて Dose の変更など最終処方の最適化、及び工業化に向けての製造法の確立を行う。また、呼応した規格・試験法を設定する。設定された処方、製造方法及び規格及び試験方法設定の根拠となる資料は、製品の品質に最終責任を有する者 (販社の GQP) へ移管されるべきである。具体的には、以下の事項について開発ステージに応じて要求されるレベルで実施する。

処方設計

- 原薬の物理化学的特性 (結晶形、融点、溶解度、分配係数、吸湿性、分解物、不純物、粒子径・粒度分布、ぬれ、水分、取り扱いなど)
- 原薬の生物薬剤学的特性 (吸収性、用量比例性など)
- 原薬の安定性 (温度、湿度、光)
- 原薬と製剤原料の配合禁忌
- 初期製剤の処方設計 (吸収性、用量比例性など)
- プロトタイプ製剤の処方設計
- 最終製剤の処方設計 (各添加剤の配合理由とその妥当性)
- 開発過程の処方変遷と同等性を保証する根拠
- 包装設計
- 製剤の安定性 (温度、湿度、光)
- 原薬、製剤原料、包材に関する情報 (規格、製造業者、DMF、MSDS など)
- 原薬、製剤原料の起原に関する情報 (動物由来原料など)

製造法

- 剤形選択に関する情報 (直打錠、乾式・湿式造粒、攪拌・流動層造粒、素錠、コーティング錠)
- 初期製剤の製造法 (製造フロー、製造条件、工程管理)
- プロトタイプ製剤の製造法 (製造フロー、製造条件、工程管理)
- 最終処方製剤の製造法 (製造フロー、製造条件、工程管理、スケールアップ、バリデーション)
- その他重要工程、重要な製造手順に関する情報 (造粒終点の決定根拠に関する情報、滑沢剤との混合時間設定に関する情報、洗浄方法とクリーニングバリデーションに関する等)

規格・試験法

- 原薬の規格および試験方法 (理化学、微生物など)
- 製剤原料の規格および試験方法 (グレード、理化学、微生物など)
- 包材の規格及び試験方法 (仕様、理化学、微生物など)
- 出荷判定規格 (安定性等を考慮した社内管理規格) と申請規格 (使用期限を保証する承認規格)
- 原薬及び製品に関する試験法のバリデーション

2) スケールアップ、品質変動要因の解明

スケールアップ及び品質変動の解明は、本来、技術開発部門の責任で実施すべきである。製造技術移管を受けた受託製造会社が新たなスケールアップや製造法の変更を行う場合は、委託会社の技術開発部門及び品質保証部門と連携して処方設計・製造法開発に係る情報を十分に確認した上で製剤開発に準じた十分な検討を行い、品質及び安定性の同等性を確認した後に実施する必要がある。品質変動要因は、製剤開発の過程で明確となっているべきであるが、新たな変動要因が判明した場合は、管理方法を明確にするとともに、調査報告書を製剤開発資料とともに移管書類と

して整備しておく。

(1) スケールアップ

固形製剤は不均一系であり、例えばスケールアップ時の造粒終点や滑沢剤混合条件が溶出特性や錠剤硬度に影響を及ぼすケースなどがある。従って最終製品の有効性、安定性を考慮しながら最終製造条件を設定するのは開発過程から製剤設計に従事した技術開発部門が担当すべきである。固形製剤のスケールアップで製品の品質に影響を与えやすく、最終製造 Site でのスケールアップに当たって留意すべき項目には以下のようなものがある。

- 原料混合工程における混合条件 (含量均一性)
- 造粒工程における造粒条件 (造粒終点の決定、錠剤硬度、溶出)
- 乾燥工程における乾燥終点 (錠剤硬度、打錠障害、安定性)
- 顆粒混合工程における混合条件 (含量均一性)
- 滑沢剤混合工程における混合条件 (錠剤硬度、溶出)
- 打錠、または充填工程における経時変動 (錠剤重量、錠剤硬度、含量均一性)

これらは、製造条件および工程管理値として反映し、バリデーションで検証する。

(2) 品質の変動要因の解明

承認後定常生産に移って長い年月が経た後でも、製剤原料メーカーの原料製造工程変更などにより突然製品の品質が変動する場合があるが、この場合に、単に申請規格・試験法あるいは出荷判定規格のみを指標とした工程改良は、最終製品の有効性、安定性への考慮に欠ける可能性があり、開発過程から製剤設計に従事した技術開発部門が主導を取って品質変動要因の解明と工程改良を実施すべきである。ライセンス等により、開発部門のサポートが期待できず、開発時の情報が不十分な状況にあっては、生産の安定性を最優先し、できる限りもとの管理状態に復帰させることが求められる。変動要因が解明でき、管理条件を設定できた場合は、詳細な調査・改善報告書を作成し、技術移転のための重量書類として整備しておく必要がある。また、変動要因を管理するために操作条件や製造方法を替えた場合には、長期安定性の評価を含む再バリデーションを実施する。

- 原材料由来の変動 (原材料メーカーの工程、材質の変更など)
- 設備由来の変動 (消耗品の交換、機器の変更、工程の自動化などによる製造工程の変更など)

3) 技術移転

固形製剤は不均一系であり、最終製品の最適製造条件は個別の製品ごとに異なる。そして最終製品の有効性、安定性を確保し適切な最終製造条件を設定するための情報は、開発過程から製剤設計に従事した技術開発部門がもっとも蓄積している。従って、技術移転に際しては、開発過程、生産開始後にかかわらず、技術開発部門が主体となって参画することが肝要である。

(1) 自社内の製造部門、もしくは自社工場に技術移転する場合

技術移転は技術開発部門の責任で実施する。非移転側も自社内と見なせる場合には、技術移転時に、製造工程のパラメーターに合わせて、開発の過程や処方製造法設定の根拠に関する情報もできるだけ非移転側に提供し、非移転側が品質を保証しながら工程改良を考案できるようにする。

また、実際の工程改良に当たっては、技術開発部門が参画して実施することが望ましい。

(2) 他社に製造を委託する場合

技術移転は技術開発部門の責任で実施する。プロセスバリデーションの実施による製造工程のパラメーターの妥当性の検証により技術移転が行われ、開発の過程や処方製造法設定の根拠に関する情報が非移転側に提供されることはない。従って、もし非移転側が生産開始後に工程改良を望む場合は、必ず技術開発部門が品質保証部門とともに参画し、非移転側を指導して実施する。

(3) 他社へ製品を譲り渡す場合

技術移転は委託側の技術開発部門及び品質保証部門が、生産部門のサポートを得ながら実施する。この際、処方、製造方法及び規格及び試験方法設定の根拠となる資料についても、実際に製品の品質保証に責任を有する部署へ移管されるべきである (GQP 部門)。委託側の技術移転チームは、受託側の生産部門 (GMP 部門) に対して重要工程の管理パラメータにつき十分な説明を

行うとともに、既存設備を使用する場合には機器変更の影響に関する助言を行う。最終的なバリデーションに先立ち、少なくとも生産設備を用いた製造を実施し、生産管理パラメータが制御可能であることを確認するべきである。

また、受託側は技術移転後、品質試験結果の変動に注意するとともに、長期安定性データを注意深くレビューし、品質の経時的な変動を監視する必要がある。可能であれば、品質に変動が認められた場合、受託側の技術移転チームと連絡を取れるように一定の「技術移転保証」を契約に盛り込むことも有用であろう。

4. 設備構築

GMP 対応施設・設備の確実な構築のためには、今までの章にて示された「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」の中から、施設・設備構築に必要な情報を抽出・把握し、対象医薬品の品質確保、設定製造方法を遵守できる施設・設備構築に展開する事が必要となる。

そのためには、概ね以下のような情報伝達システムを確立することが最も重要と考えられる。

- ① 医薬品製造開発部門は、対象医薬品、製造方法（製造プロセス）特有の GMP 対応留意点を明確化し、施設・設備構築部門に提示する。
- ② 施設・設備構築部門は、その留意点を反映した施設・設備を構築し、構築の内容および施設・設備運営上の留意点を医薬品製造部門に明確に提示する。
- ③ 医薬品製造部門は、その内容を十分に把握した上でバリデーション等を実施し、最終的には構築された施設・設備に合致した運営方法による適切な運転・管理を行い、記録を残す。

この過程で施設・設備構築部門は、提示された留意点に基づき医薬品品質確保の要求仕様（いわゆる目的）を設定した上で、目的達成のための施設・設備を機能として展開し、機能展開時には施設・設備固有の留意点も考慮することが必要となる。さらに、この目的達成のための機能には確たる根拠が必要であるし、また幾つかの機能が複合していることもあり、その対応方法も一つではないと考えられ、仕様決定から機能展開およびクオリフィケーションまでの経過を第三者に説明できる資料を作成しておくことが GMP 対応のためには必須要件となると考えられる。

そこで、ここでは GMP 対応施設・設備構築に必要な情報伝達システムを中心に、設備構築の考え方について概説する

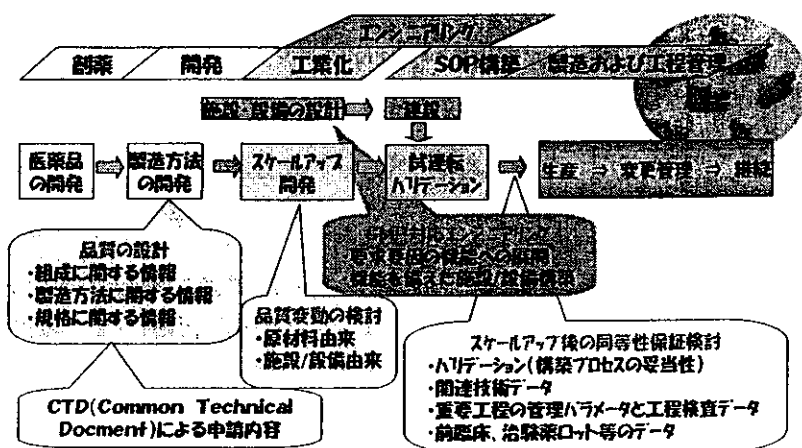
1) 情報伝達のためのコミュニケーションの重要性（施設・設備構築の位置付け）

今までの章にて示された「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」には対象医薬品の品質確保のための情報伝達の重要性が示されているが、図 1「医薬品製造までのステップ」に示すように GMP 対応施設・設備構築（エンジニアリング）活動も、この情報伝達に組み込まれていなければならない。

つまり、製造方法の開発段階で得られた成果である「品質設計に関わる情報」と工業化段階で得られた「スケールアップ、品質変動要因の影響に関わる情報」を、実際の施設・設備構築に反映した計画、設計を行い、医薬品製造の技術移転にタイミングを合わせた施設・設備を建設し、試運転からクオリフィケーション活動を通じてのバリデーション実施、生産に移行させる橋渡しを確実に実施しなければならず、エンジニアリング活動においても情報伝達を確実にを行う事が極めて重要である。

しかしながら、現実には以下のような問題より確実なる情報伝達が行われない場合もあり、エンジ

図1 医薬品製造までのステップ



ニアリングのやり直し、構築された施設・設備に更なる運用上の工夫を付加する、制限を受けたまま生産が行われてしまう例も生じる。

- 「医薬品開発から生産にいたる流れ」と「エンジニアリングの流れ」は逐次的な流れではなく、一部並行実施されてしまう場合があり、品質情報が不十分な状態でエンジニアリングが進行される場合がある。
- 医薬品製造開発部門は対象医薬品の品質確保に特化した活動が行われるが、施設・設備構築部門では活動対象が施設・設備の設計、建設となり、注力視点が異なってしまう。
- また、開発された医薬品ごとに施設・設備を構築するのではなく、複数のマルチ医薬品に適用できるものの構築、既存設備の一部改造等対応するものが多く、さらに注力視点が異なってしまう場合がある。
- さらに、施設・設備構築業務の委託（エンジニアリング会社等の業者への発注）によって、情報の伝達が不十分となる恐れがある。

そこで、GMP 対応施設・設備構築においては、これらの問題解決をも視野に入れた、医薬品の品質確保に注力した情報伝達のためのコミュニケーション方法を作り上げることが必要となる。

特に、従来の医薬品製造会社の中では、開発から施設・設備構築そして製造まで一貫して実施されていた場合は、医薬品製造までの各ステップに対して人を介してのコミュニケーション充実、共通した会社の考え方（暗黙の了解）によるコミュニケーションの充実等でカバーされていたケースも多いが、医薬品開発部門、施設・設備構築部門、医薬品製造部門がそれぞれ別会社である場合の想定も必要であり、このコミュニケーション方法の工夫が重要となる。

2) 施設・設備構築における必要情報（情報伝達のインプット情報）

GMP 対応施設・設備構築は、まず構築に必要な情報を抽出・把握することから始まり、これらの必要な情報は以下の3つに大別される。

- ① 対象医薬品の品質確保のための施設・設備への要求要因
- ② 製造方法（製造プロセス）に起因した施設・設備への要求要因
- ③ 汚染防止、人的ミス防止等のGMP対応の基本的な要求要因

上述①②については、医薬品の開発段階での品質設計成果（組成に関する情報、製造に関する情報、規格に関する情報）および工業化検討段階でのスケールアップ、品質変動要因の検討成果をベースに施設・設備に影響するものを抽出、把握する事が必要である。そのため医薬品製造開発部門は、対象医薬品、製造方法（製造プロセス）特有のGMP 対応留意点を明確化した資料を施設・設備構築部門に提示することが必要であるが、更に施設・設備構築部門にてこれらの情報を把握・解釈した結果を、例えば「品質要求仕様書」として取りまとめ、医薬品製造開発部門に提示することによって、相互確認する事が重要である。つまり、それぞれの立場で作成したドキュメントの相互確認によってお互いの注力視点の違いを明確にし、不足必要根拠データの入手、不足情報の抽出および開発段階へのフィードバック等によって、施設・設備構築における確実な情報伝達のインプット情報とすべきである。

上述③については、公的な国内情報（省令、省令のQ&A、査察事例等）、海外情報（FDAのCFR、各種査察ガイド、cGMP ノート、査察事例等）および私的な関連学協会情報（PDA、ISPE等）を参考に、対象とする医薬品および製造方法の特性と想定される施設・設備構成に対して求められるであろうGMP 要件を自ら整理・検討することによって取りまとめる事ができる。これらの結果を、例えば「GMP 要求仕様書」として取りまとめ、施設・設備構築における情報伝達のインプット情報とすべきである。

つまり、「品質要求仕様書」「GMP 要求仕様書」等のドキュメントを関連部門の協力を得ながら、施設・設備構築部門が自ら作成し、医薬品製造開発部門等と確認しながら、施設・設備構築作業のインプット情報として、情報伝達のスタートポイントとすべきである。

3) 施設・設備構築結果の反映情報（情報伝達のアウトプット情報）

インプット情報として整理・設定された要求仕様は、施設・設備構築上の目的として位置づけられる。つまり施設・設備の構築とは、設定された目的達成のための施設・設備を機能として展開し、施設・設備固有の留意点も反映しながら、計画、設計を行い、医薬品製造の技術移転にタイミングを合わせた施設・設備を建設し、試運転からクオリフィケーション活動を行う事であるが、施設・設備構築結果を、その後の医薬品製造部門で実施されるバリデーション、生産に確実に移行させる橋渡しを実施することも大きな役割となる。