

20031243

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価研究事業

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 (H15-リスク-16)

平成15年度総括・分担研究報告書

主任研究者 檜山 行雄

平成16年(2004) 4月

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-----	9
檜山 行雄	
(添付資料名)	
分科会報告書 医薬品 GMP ガイダンスの提言	
分科会報告書 技術移転ガイドライン (案)	
分科会報告書 品質試験室の管理及び市販後安定性	
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-----	17
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 -----	49
武田 豊彦	
(添付資料名)	
医薬品内服固形製剤工場の GMP ハード対応に関する指針	
III. 刊行物 一覧 -----	55.
(添付資料名)	
刊行物 写し	

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

医薬品の最新の品質管理システムのありかた・手法に関する研究（H15-リスク-16）

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 楡山 行雄

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かた・手法をまとめ、14年度より、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。品質システムについての検討、及び法制体系と製造実務の両面からGMPについての考察に基づき、医薬品GMPガイダンス案を作成した。適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なありかたを示すことにより、医薬品が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する重要な指針となることが期待される。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技術移転に必要な情報とその伝達ルートに対する考察に基づき、開発品及び既存製品の高品質で安定した製造に必要な技術移転のありかたについていくつかの規定、「技術移転のガイドライン」を提言した。試験室の一般的な管理要件や、規格外れ値・再試験等の取扱い方、市販後安定性の担保のありかた、試験法の検証・規格のありかたなどに対する、具体的な指針を整備する具体性をもった試験室管理ガイドライン案を作成した。GMPガイダンス案が我が国初めての包括的GMPガイドの基本となることを期待する。技術移転および試験室のガイドラインはGMPガイダンスを補完し、基本的な考えかた、標準的な手法により、より高度な品質保証が達成されるものと考えている。

医薬品添加剤は医薬品の製剤化に不可欠な物質で、これまで医薬品添加剤の品質確保に関しては、JPや医薬品添加物規格やGMP自主基準などにより行われている。しかしながら、天然素材を原料にもつものはGMP管理に加えて、出発原料の品質までさかのぼった品質確保の方法とその対策が必要である。昨年度においては、BSE(TSE)、GMO、アレルゲン等の問題を中心に原材料の品質対策についてアンケート調査と聞き取り調査を行った。本年度は繁用されている医薬品添加剤の全般的な分類、各材料の基原・加工度に応じたリスク抽出、製造企業における対応策の聞き取り調査、医薬品添加剤の品質確保の方法、原料情報伝達手段としての原料調査票を作成した。医薬品添加剤の中でも加工度の低い天然物に近い、製品の品質確保には産地の選定、特定、優良ロットの確保、トレーサビリティの確保が重要である。原料調査票を標準化することで原料データの共有化が可能で医薬品添加剤の品質確保と品質向上に起用できると思われる。これらにより、①医薬品添加剤の加工度と基原を基準とした分類には汎用性が認められる、②加工度の高い製品は品質管理システムの導入によりリスクは軽減できる、及び③原料調査票を標準化することにより、品質確保の向上が期待できる、と結論した。

「GMPハード」（薬局等構造設備規則）対応を円滑、効率的に実施するためには具体的な指針の提示が望まれている。「内服固形製剤工場のGMPハード対応に関する指針」に関する研究では、内服固形製剤工場の構造設備構築に際しての「GMPハード」対応のため、グローバルに通用することを目指した具体的な指針を作成した。また、「GMPハード」対応業務の際に、内外の「GMPハード」関連法規や公的な規格等を参照する必要があるため、「GMPハード」対応関連の法規類のデータベースモデルを、空調システム、製造用水システムの法規類等を例として作成した。

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。昨年行った品質システムのあるべき姿の構築、及び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に基づき、GMPガイドライン案を作成する。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昨年度行った。それに基づき技術移転のガイドライン案の作成を行う。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のアンケートを含めた昨年度行った検討をもとに具体性をもったガイドライン案を作成する。

医薬品添加剤の中には、その原材料の品質が製品（医薬品添加剤）の品質に影響するものがあることが考えられる。そこで前年度に引き続き、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。

我が国では、内服固形製剤工場のGMPハード（薬局等構造設備規則）対応の円滑、効率的な実施のための具体的な指針・事例が要望されているため、前年度に引き続いて、内服固形製剤工場の構造設備構築に際してのGMPハード対応のため、グローバルに通用することを目指した指針を作成する。

B. 研究方法

医薬品GMPガイドランスの作成にあたっては以下を基本方針とした。

1. 現時点で最善・最適と見なされる医薬品の品質保証のあり方を標準化し、これからのGMPのあるべき姿を具体的に提言しようとするものであること。
2. GMPの包括的なガイドランスとして、GMPに求められる全ての要件を採り入れること。
3. 法的要件であるGMP省令*に止まらず、国際的に確立し、あるいは共通認識が形成されつつある管理項目を積極的に評価・検討し採り入れること。例えば「品質マネージメント」、「変更管理」、「技術移転」等である。
4. 国際的な評価にも耐えうるよう、Q7A、あるいは欧米のGMP等との整合性にも配慮すること。
5. GMPの対象として、改正薬事法との関連で製造販売会社及び製造所（製造業者）の立場があるが、本研究では製造所を主体とする製造所の自立したGMPシステムの構築を目指した。
6. 無菌製剤や生物学的製剤のような、製剤特性に伴う特別な管理事項については、本ガイドランスでは取り上げず、他のガイドラインを参照すること。
7. 具体的な策定作業としては、本ガイドランスはQ7Aに準拠することとし、Q7A各条を製剤GMPの観点より検討して再構築すること。その上で、必要に応じて我が国のGMP省令との整合を図ること。

技術移転ガイドライン設定に当たっての基本方針は以下のとおりである。

- 1) 開発から製造における一貫性（consistency）の確保
 - ・ 開発された製品が治験段階で想定された通りの効能・効果を発揮するためには、設計品質を確実に製造品質として再現することが必要。
 - ・ 開発を担当する移転側は、移転に必要な技術情

報を十分に把握し、製品が設計品質を満足することを確認できる適切な評価法を定めておく必要がある。

- ・開発品の技術情報は限られたバッチから得られたものであり、ここから定められた諸標準は常にピンポイントで成立していることと開発段階での品質評価法が工業化の段階では不十分かもしれないことを十分に把握する。過去の類似製品の情報を十分に参照することも重要である。

2) 品質と規格の整合性

- ・製品の規格が製品の特性及び品質を十分に規定できていることを検証しておく必要がある。
- ・設計時に想定された品質が製造品質として確保され、製品が設計品質を満足していることを製品規格で証明できるようにしておくこと。
- ・製造における品質に対するよりどころが製品規格であることを十分に理解すること。製造処方（組成、製法）のコントロール幅の上下限と製品規格の上下限との関連を十分に把握したうえで、適切な規格項目と幅を設定し、製造品質と製品規格との整合性を保てるようにする。
- ・原料・資材規格、中間品規格、工程検査等についても試験項目と規格幅と製品規格との整合性を保っておくこと。
- ・当初の製造処方と製品規格は限られた情報から定められたものであることを十分に意識した上で、製造の開始後も品質-規格整合性について十分な検証を行ない、必要があれば適切な変更管理により修正していく必要がある。

3) 文書管理と技術情報の更新

- ・製品の設計及び製造に対して Accountability（説明責任）と Responsibility（結果責任）の両面から責任体制を明かにしておかなければならない。このためには、技術移転資料に対する適切な文書管理が必要である。
- ・医薬品の場合はその製品寿命が長いことを考え、開発されてから数十年後に技術移転が起こることも想定した長期間の文書管理が必要と

なる。

- ・製造品質が初期ではピンポイントで確保されており製造を重ねることにより情報が蓄積され幅が広がること、製品品質は固定されたものではなく、時代の流れにより改良や規格・試験法の変更などが行なわれることを考慮して、初期の技術情報を定期的に見直した上で更新すること。

試験室管理ガイドライン作成にあたって、昨年度品質試験室に対するアンケート調査をもとに、試験室管理の側面から今後のGMPに強化・充実の必要な点を考察し、次のような事項を挙げた。① 保存品・参考品の管理に対する一層の具体化。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に対する一層の具体化。④ 逸脱（OOSなどを含む）への対処の明文化。⑤ 試験法の技術移管における対処法の明文化。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。

（注）試験室管理ガイドラインは別添資料を参照してください。

医薬品添加剤の原料に関する研究は昨年度行ったBSE（TSE）、GMO、アレルギー等の問題を中心に原材料の品質対策についてアンケート調査と聞き取り調査研究の知見に基づいて、現在繁用されている医薬品添加剤原料の実態を把握するため、JP 収載医薬品添加剤をリストアップし分類を試みた。ついで、原材料に起因するリスクはその基原と加工度により異なるので分類毎に想定されるリスクを抽出した。対応策の内容把握のため、聞き取り調査も行った。また、品質確保の方法、情報伝達手段として、原料調査票の可能性を検討した。

「内服固形製剤工場のGMPハード対応に関する指針」の作成においては

- 1) 本指針が取り上げる事項は、内服固形製剤

の製造工場の構造設備の新設、増設および改造に際し、「GMP ハード」対応に関して共通する課題である「汚染防止」、「適格性評価」に関する事項と、医薬品製造工場の構造設備に共通する「建物」、「空調システム」、「製造用水システム」、「その他ユーティリティ」、「電気設備」、「計装」に関する事項とする。

- 2) 構造設備の設計、製作、施工、試運転のためには、「GMP ハード」対応以外に多くの遵守すべき関係法規類があり、作成すべき文書類がある。これらの関係法規類、文書類についてもその概要について整理を試みる。
- 3) GMP は、設計品質を有する製品を恒常的に製造しつづけることを目的としているが、このためには構築した構造設備の適正な保守・保全が不可欠の要因となる。このため、本指針では保守・保全についても取り上げる。
- 4) 本指針では、理解を容易とするため設備・機器や構造・材質等の事例を列挙するが、あくまでも参考事例や選択肢の対象として列挙するものであり、その採用については、製造工程および製品特性に応じて適切な設備・機器、あるいは最適事例や最適な組み合わせを選択する必要があるとする立場に立っている。
- 5) 本指針の付属資料として、「GMP ハード」対応に関連する日・米・EU の法規類、法規に準ずる ISO や USP などの公的な規格類等を集約し、検索出来るようにしたデータベースモデルを、「空調システム」、「製造用水システム」の場合を事例として、一般に使いやすいマイクロソフト社のエクセルを用いて作成する。

C. 研究結果

作成した医薬品GMPガイドンスは次のような特徴を有するものとなっている。

1. 本ガイドンスは、GMP省令が適用される全ての医薬品を対象としていること。

結果として、本ガイドンスの全ての項目が求められるものは、再審査期間中の新薬等となることが想定されるが、これ以外の医薬品についても、製造所や製品の特性等に応じて該当する事項について適用することが望まれること。

2. 本ガイドンスには、医薬品の製造管理及び品質管理に求められる全ての要件を採り入れるよう配慮したこと。

このため、結果として、我が国の改正薬事法のもとでは、GQP省令*において実施され得る事項等も含まれていること。

* 製造販売における品質保証基準、省令案、平成15年6月

3. 本ガイドンスには、承認や許可の要件として強制力を伴って実施を求めたり、承認や許可の適否の判定基準とすることが、必ずしも適当ではない事項が含まれていること。

すなわち、事業者が自らの責任と判断で自主的に取り組むべき事項についても、その実施のための指針となり得る方法・留意点等を記載していること。例えば「内部監査」や「製品品質の照査」等である。言い換えれば、本ガイドンスは医薬品製造業者における望ましいGMPの具体化に主眼を置いており、行政査察等における評価事項を示すことを意図するものではないこと。

本ガイドンスは本文及び解説の2部構成を有する。

まず、本ガイドンスにおけるQ7Aに相応する各条を「I 本文」に提示した。

本ガイドンスの各条を策定するにあたり、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するため、Q7A各条を次のように分類し、考察した。

- ① Q7Aの記述内容に即して、本ガイドンスに採用できる事項
- ② 原薬に特有の事項であり、Q7Aそのままでは製剤を対象とする本ガイドンスに適用できない事項

③ Q7Aには規定がないが、本ガイダンスには規定すべき製剤特有の事項、又は現在の一般的なGMPの見地から規定すべき事項

④ さらに①から③を通して、我が国のGMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

技術移転ガイドラインの記載内容は、第1節でガイドライン制定の背景と適用範囲を明らかにした上で、第2節で研究段階から生産段階に至るまでの各プロセスにおいての被移転技術の取り扱いとその内容を明示している。第3節以降では、医薬品の製造に密接に関係する、設備、試験法、原薬、製剤の各分野に対して、技術移転実施上の手順、形式、留意点などについてまとめている。

以下に項目を示す。

1. 序

1.1 背景

1.2 目的

1.3 適用範囲

1.4 構成

2. 技術移転のプロセス

2.1 品質設計（研究段階）

2.2 スケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）

2.3 研究開発から生産への技術移転

2.4 パリテーションと生産（生産段階）

2.5 生産段階で発生する情報のフィードバックと市販後製品の技術移転

3. 技術移転の手順と形式

3.1 技術移転のための組織体制

3.2 研究開発報告書

3.3 技術移転文書

3.4 技術移転の実施にあたって

3.5 製品標準書等の製造関連文書

3.6 技術移転結果の検証

3.7 市販後の技術移転に関する留意事項

4. 技術移転文書に盛り込まれる

技術情報の例示

4.1 施設・設備に関する技術情報

4.2 試験法の技術移転

4.3 原薬の技術移転

4.4 製剤の技術移転

5. 技術移転文書作成上の留意点

5.1 移転に関する技術範囲、分担、責任体系等を明示する資料

5.2 研究開発報告書、製品仕様書等の文書に記載すべき技術情報の内容

「試験室管理」ガイドライン案を作成した。項目を以下に示す。

目次

1. 序文

1.1 はじめに

1.2 目的

1.3 適用範囲

2. 管理上の要求事項

2.1 組織

2.2 品質システム

2.3 文書管理

2.4 記録の管理

2.5 逸脱管理

2.6 変更管理

2.7 自己点検及び内部監査

2.8 業務の照査

2.9 委受託における確認事項

3. 技術的要求事項

3.1 従業員・教育訓練

3.2 施設及び環境

3.3 規格・基準の把握

3.4 試験の方法の適格性評価

3.5 設備・装置及び校正

3.6 試薬・試液

3.7 標準品物質

3.8 試験の計画

- 3.9 検体採取
- 3.10 検体の管理
- 3.11 試験の実施
- 3.12 試験結果の保証
- 3.13 試験の判定及び報告
- 3.14 参考品管理
- 3.15 安定性モニタリングシステム

医薬品添加剤の原料に関する研究においては

1. 医薬品添加剤原料の実像把握、原料加工度、基原による分類を行った。
2. 各材料の基原・加工度に応じたリスク抽出と評価

各分類毎に想定されるリスクを抽出した

このことから、加工度が上がるに従い、出発原料に由来するリスクは軽減することがわかった。一次加工品では、気象等の影響を受けやすいなどもわかった。

3. 製造企業における対応策のための聞き取り調査
TSE、GMO、残留農薬、品質変動に関して聞き取り調査を行った結果、TSE は国の基準、GMO に関してトウモロコシの IP ハンドリング、残留農薬に関しては食品としてのチェックシステムなどにより保証できることがわかった。

4. 原料情報伝達手段としての原料調査票

原料調査票は生産現場のみならず、ユーザーにも共通に利用可能である。標準化された原料調査票は医薬品添加剤情報の共有化が可能となり、医薬品の質的向上に寄与できると思われる。

内服固形製剤工場の GMP ハード対応に関する指針」の作成については、平成14年度から作業を開始し、15年度で本指針の作成を完了した。

本指針は第1章から第10章で構成され、付属資料として、「GMP ハード」対応に関連する日・米・EU の法規類、法規に準ずる公的な規格類等のデータベースモデルを、「空調システム」、「製造用水システム」の場合を事例として作成した。

以下に各章および付属資料の項目を記す。

第1章 「はじめに」

第2章 「総論」

本指針の対象範囲を明示し、関連する法規類・参考資料について、本指針との関係及び各章に共通する重要な概念・用語の定義を記述。

第3章 「製造工程における汚染防止対策」

第4章 「建築」

第5章 「空調システム」

第6章 「製造用水システム」

第7章 「その他ユーティリティ」

第8章 「電気設備」

第9章 「計装」

第10章 「適格性評価」

付属資料

D. 考察

医薬品GMPガイダンス案は、各国法令に基づく承認申請事項を定義し各国の薬局方の要求事項を変更するものではない。又、医薬品の承認申請に係る要求事項を設定する規制当局の権限に影響を与えるものでもない。しかし、医薬品製剤に係る製造管理及び品質管理において求められる、適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示したものであり、医薬品が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する一助となることを目的としたものである。本ガイダンスで「すること」とは、本ガイダンスの適用が不可能である場合、又は少なくとも同等レベルの品質を保証できると実証された代替手法が存在する場合でない限り、本ガイダンスの適用を期待する勧告であることを意味する。

技術移転ガイドラインにより

1) 研究開発段階で得られる様々な技術情報の中から、研究開発～実生産への技術移転に必要な情報を明らかにする。

2) 既存製品に対する複数の製造所間での技術移転のために必要な情報を明らかにす

る。

- 3) 上記の二種類の技術移転に対する具体的な手順と留意点を例示することで、技術移転の円滑化が計れ、研究開発段階で設計された医薬品の品質を製造段階で製品として確実に実現させることができる。

薬事法改正により規定される製造販売承認制度下において増加することが予測される技術移転について適切な指針を示したものとする。

品質試験を行い、製品品質に対する信頼を得るためには、ひとつには、品質管理を行うためのシステムの運用が重要であり、もうひとつには、技術的な要件が水準を満たしていることが重要である。これを踏まえ、品質管理を行う上での要求事項と、技術的な要求事項とに大別し、それぞれで推奨される事項を試験室管理ガイドライン案としてまとめた。

医薬品添加剤の原料に関する研究

医薬品添加剤の中でも加工度の低い天然物に近い、製品の品質確保には産地の選定、特定、優良ロットの確保、トレーサビリティの確保が重要である。原料調査票を標準化することで原料データの共有化が可能で医薬品添加剤の品質確保と品質向上に起用できると思われる。

医薬品製造工場の構造設備のGMP対応、すなわち「GMPハード」対応に関する「指針」を、平成11年度～13年度の厚生労働科学研究での「原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」につづいて、今回「内服固形製剤工場のGMPハード対応に関する指針」を作成した。これらの指針はいずれも、ICHで合意し、製剤にも共通する部分の多い「原薬GMPのガイドライン」の考え方に基づいて作成されており、国際的なハーモナイゼーションに沿った指針であると共に、従来専門的な指針・事例等がないため、多様な解釈が行われていて、結果として過剰対応を招きがちであった「GMPハード」対応に関して、

具体的な指針を提示できることは関係者にとって大いに有意義であると思われる。

E. 結論

改正されるGMP省令の補完を目的とした医薬品GMPガイダンス案を策定した。医薬品製剤に係る製造管理及び品質管理において求められる、適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示した本案が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する一助となることと考える。また、このガイダンス案が我が国初めての包括的GMPガイドの基本となることを期待する。技術移転および試験室のガイドラインはGMPガイダンスを補完し、それぞれの分野における基本的な考えかた、示された標準的な手法により、高度な品質保証が達成されるものとする。

医薬品添加剤の原料に関する研究においては

- 1) 医薬品添加剤の加工度と基原を基準とした分類には汎用性が認められる。
- 2) 加工度の高い製品は品質管理システムの導入によりリスクは軽減できる。
- 2) 原料調査票を標準化することにより、品質確保の向上が期待できる。と結論した。

「内服固形製剤工場のGMPハード対応に関する指針」の研究においては、

- 1) 多くの関係者からの要望があった、内服固形製剤工場の構造設備構築に際してのGMPハード対応のための、グローバルに通用することを目指した具体的な指針を作成した。
- 2) GMPハード対応の際して参照を必要とされる、「GMPハード」対応に関連する法規類、法規に準ずる公的な規格類等のデータベースモデルを、「空調システム」、「製造用水システム」の場合を事例として作成した。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

(1) ‘品質保証システムの構築を目的とした今後のGMPのあり方ー 薬事法改正とGMPのグローバル化に対応して 1.’ PHARM TECH JAPAN 19, 1343-1354, (2003) 小山靖人、檜山行雄

(2) ‘品質保証システムの構築を目的とした今後のGMPのあり方ー 薬事法改正とGMPのグローバル化に対応して 2.’ PHARM TECH JAPAN 19, 1533-1543, (2003) 小山靖人、檜山行雄

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

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（H15-リスク-16）

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 楡山 行雄

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、14年度より、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。

昨年行った、品質システムについての検討、及び法制体系と製造実務の両面からGMPについての考察に基づき、医薬品GMPガイダンス案を作成した。適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示すことにより、医薬品が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する重要な指針となることが期待される。

技術移転は医薬品の設計品質を製造段階で作り込むために必要な情報・技術を受け渡しする行為である。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に基づき、開発品及び既存製品の高品質で安定した製造に必要な技術移転のあり方についていくつかの規定、“技術移転のガイドライン”を提言した。

品質試験業務全般を俯瞰して、品質試験室の業務運営の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の検討をもとに、試験室の一般的な管理要件や、規格外れ値・再試験等の取扱い方、市販後安定性の担保のあり方、試験法の検証・規格のあり方などに対する、具体的な指針を整備する具体性をもった試験室管理ガイドライン案を作成した。

医薬品GMPガイダンスおよびそれを補完する技術移転、試験室管理などのガイドラインに示された基本的な考えかた、標準的な手法により、我が国に流通する医薬品に、より高度な品質保証が達成されるものと考えている。

研究協力者

小山靖人（日本イーライリリー） 伊井義則（小野薬品工業） 石井勇司（静岡県庁） 香川一浩（東京都庁） 河村浩史（静岡県庁） 紀井良明（メルシャン） 栗原陽子（大阪府庁） 原芳明（ザルトリウス株式会社） 柳原義彦（大阪府庁） 齋藤泉（塩野義製薬） 池田一史（田辺製薬） 今井 昭生（エーザイ） 大池 敦夫（藤沢薬品工業） 岡田 浩（埼玉県健康福祉部） 川上良一（藤沢薬品工業） 木村行彦（中外製薬） 酒井康行（中外製薬） 澤部善之（大阪府公衆衛生研究所） 三川正明（ファイザー） 村主教行（塩野義製薬） 渡辺恵市郎（日揮） 只木晋一（埼玉県衛生研究所）、生藤正敏（参天製薬）、井崎正夫（三菱ウェルファーマ）、香取典子（国立医薬品食品衛生研究所）、佐川智子（帝人ファーマ） 坂本知昭（国立医薬品食品衛生研究所）、出口収平（藤沢薬品工業） 青柳伸男（国立医薬品食品衛生研究所）、奥田晴宏（国立医薬品食品衛生研究所）、小嶋茂雄（国立医薬品食品衛生研究所）

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、14年度より、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。

昨年行った、品質システムのあるべき姿についての検討、及び法制体系と製造実務の両面からGMP上の課題についての考察に基づき（参考文献1）、医薬品GMPガイドンス案を作成する。適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示すことにより、医薬品が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する一助となることを目的とした。

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昨年度行った。それに基づき、かつ以下の理念に基づいて、開発品及び既存製品の高品質で安定した製造に必要な技術移転のあり方についていくつかの規定、“技術移転のガイドライン”を提言するものである。

- ・技術移転とは、医薬品の設計品質を製造段階で作り込むために必要な情報・技術を受け渡す行為である。
- ・設計品質を製造品質に落とし込み、安定した高品質を確保するためには技術の適切な移転が重要である。
- ・医薬品が人々の生命と健康に大きな影響を及ぼすものであることと、長期間にわたり生産・販売を続ける過程でその原料、組成、製法について様々な変更がなされるものであること念頭においておかなければならない。
- ・このためには、何時、何処で、誰が誰に、何のために、どのような情報を、どのように伝達すべきかという、技術移転の5W1Hを明ら

かにした上で技術を移転し、かつ当該製品に対する知識・情報を移転側と被移転側で共有しておかなければならない。

- ・技術移転とは移転側から被移転側に対して行なわれる一過性の行為ではなく、製品の製造を維持するための双方の情報交換を伴う継続的な行為である。

品質試験業務全般を俯瞰して、品質試験室の業務運営の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の検討をもとに、試験室の一般的な管理要件や、規格外れ値・再試験等の取扱い方、市販後安定性の担保のあり方、試験法の検証・規格のあり方などに対する、具体的な指針を整備する具体性をもったガイドライン案を作成することを目的とした。

昨年度のアンケートなどの実体調査を踏まえたうえで、現場に即したガイドライン、マニュアル類の整備を進めるために、適切な品質試験業務のあり方、業務管理のあり方について更に掘り下げた検討を行った。

B. 研究方法

医薬品GMPガイドンスの作成にあたっては以下を基本方針とした。

1. 現時点で最善・最適と見なされる医薬品の品質保証のあり方を標準化し、これからのGMPのあるべき姿を具体的に提言しようとするものであること。
2. GMPの包括的なガイドンスとして、GMPに求められる全ての要件を採り入れること。
3. 法的要件であるGMP省令に止まらず、国際的に確立し、あるいは共通認識が形成されつつある管理項目を積極的に評価・検討し採り入れること。例えば「品質マネジメント」、「変更管理」、「技術移転」等である。
4. 国際的な評価にも耐えうるよう、Q7A(参考文献2)、あるいは欧米のGMP等との整合性にも配慮すること。

5. GMPの対象として、改正薬事法との関連で製造販売会社及び製造所(製造業者)の立場があるが、本研究では製造所を主体とする製造所の自立したGMPシステムの構築を目指した。
6. 無菌製剤や生物学的製剤のような、製剤特性に伴う特別な管理事項については、本ガイドランスでは取り上げず、他のガイドラインを参照すること。
7. 具体的な策定作業としては、本ガイドランスはQ7Aに準拠することとし、Q7A各条を製剤GMPの観点より検討して再構築すること。その上で、必要に応じて我が国のGMP省令との整合を図ること。

改正薬事法では製造販売業者と製造所の関係として次の3つのビジネスモデル(①-③)が考えられるが、製造所の自立したGMPシステムの構築という観点から、製造所のあり方として③の受託製造専門業者の場合を考察の前提とし、必要に応じて③、②、①の順に考察を進めた。

- 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

技術移転ガイドライン設定に当たっての基本方針は以下のとおりである。

- 1) 開発から製造における一貫性(consistency)の確保
 - ・開発された製品が治験段階で想定された通りの効能・効果を発揮するためには、設計品質を確実に製造品質として再現することが必要。
 - ・開発を担当する移転側は、移転に必要な技術情報を十分に把握し、製品が設計品質を満足することを確認できる適切な評価法を定めておく必要がある。
 - ・開発品の技術情報は限られたバッチから得

られたものであり、ここから定められた諸標準は常にピンポイントで成立していることと開発段階での品質評価法が工業化の段階では不十分かもしれないことを十分に把握する。過去の類似製品の情報を十分に参照することも重要である。

2) 品質と規格の整合性

- ・製品の規格が製品の特性及び品質を十分に規定できていることを検証しておく必要がある。
- ・設計時に想定された品質が製造品質として確保され、製品が設計品質を満足していることを製品規格で証明できるようにしておくこと。
- ・製造における品質に対するよりどころが製品規格であることを十分に理解すること。製造処方(組成、製法)のコントロール幅の上下限と製品規格の上下限との関連を十分に把握したうえで、適切な規格項目と幅を設定し、製造品質と製品規格との整合性を保てるようにする。
- ・原料・資材規格、中間品規格、工程検査等についても試験項目と規格幅と製品規格との整合性を保っておくこと。
- ・当初の製造処方と製品規格は限られた情報から定められたものであることを十分に意識した上で、製造の開始後も品質-規格整合性について十分な検証を行ない、必要があれば適切な変更管理により修正していく必要がある。

3) 文書管理と技術情報の更新

- ・製品の設計及び製造に対して Accountability(説明責任)と Responsibility(結果責任)の両面から責任体制を明かにしておかなければならない。このためには、技術移転資料に対する適切な文書管理が必要である。
- ・医薬品の場合はその製品寿命が長いことを考え、開発されてから数十年後に技術移転が起こることも想定した長期間の文書管理が

必要となる。

- ・ 製造品質が初期ではピンポイントで確保されており製造を重ねることにより情報が蓄積され幅が広がること、製品品質は固定されたものではなく、時代の流れにより改良や規格・試験法の変更などが行なわれることを考慮して、初期の技術情報を定期的に見直した上で更新すること。

昨年度は、試験室管理手法検討にあたって、先ず品質試験室に対するアンケートを実施し、管理の実態を調査するとともに、試験室管理の側面から今後のGMPに強化・充実の必要な点を考察し、次のような事項を挙げた。① 保存品・参考品の管理に対する一層の具体化。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に対する一層の具体化。④ 逸脱（OOSなどを含む）への対処の明文化。⑤ 試験法の技術移管における対処法の明文化。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。...

上記重要事項を含む試験室の一般的な管理要件や、規格外れ値・再試験等の取扱い方、市販後安定性の担保のあり方、試験法の検証・規格のあり方など、具体的な指針を必要とする項目に注目し、ガイドラインの作成を行った。

試験法管理ガイドラインを策定する上での方針は以下のとおりである。

- ① 昨年度のアンケート結果等の実態を参考として Good practice を盛り込む。
- ② 品質保証上の上位の概念との整合性を図る。
- ③ 「自社の試験室」及び「受託試験検査機関」の双方を包括的に取り扱う。
- ④ 「行政検査機関」も包括的に取り扱うものとし、支障のある場合は別途、検討を行う。
- ⑤ 理化学試験、微生物試験、動物試験等を、極力包括的に取り扱う。

⑥ 薬事法の改正に伴う法制度上の変更の影響を出来る限り少なくする。

⑦ 第三者機関による精度管理に特に重点を置かない。

⑧ 項目によって、補助的なガイドラインや解説などを作成する。

⑨ 変更管理、経営者の責任・照査、技術移管、是正・予防措置、継続的な改善、トレーサビリティ、不確かさ、などの新しい概念は取捨選択して取り入れる。

上記の医薬品 GMP ガイダンス作成、技術移転ガイドライン、試験室管理ガイドライン作成作業は相互に連携をとり、また査察手法の検討作業（参考文献3）とも連携をとり作業を進めた。

C. 研究結果

作成した医薬品GMPガイダンスは次のような特徴を有するものとなっている。

1. 本ガイダンスは、GMP省令が適用される全ての医薬品を対象としていること。

結果として、本ガイダンスの全ての項目が求められるものは、再審査期間中の新薬等となることが想定されるが、これ以外の医薬品についても、製造所や製品の特性等に応じて該当する事項について適用することが望まれること。

2. 本ガイダンスには、医薬品の製造管理及び品質管理に求められる全ての要件を採り入れるよう配慮したこと。

このため、結果として、我が国の改正薬事法のもとでは、GQP省令*において実施され得る事項等も含まれていること。

* 製造販売における品質保証基準、省令案、平成15年6月

3. 本ガイダンスには、承認や許可の要件として強制力を伴って実施を求めたり、承認や許可の適否の判定基準とすることが、必ずしも適

当ではない事項が含まれていること。

すなわち、事業者が自らの責任と判断で自主的に取り組むべき事項についても、その実施のための指針となり得る方法・留意点等を記載していること。例えば「内部監査」や「製品品質の照査」等である。言い換えれば、本ガイダンスは医薬品製造業者における望ましいGMPの具体化に主眼を置いており、行政査察等における評価事項を示すことを意図するものではないこと。

本ガイダンスは本文及び解説の2部構成を有する。

まず、本ガイダンスにおけるQ7Aに相応する各条を「I 本文」に提示した。

本ガイダンスの各条を策定するにあたり、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するため、Q7A各条を次のように分類し、考察した。

- ① Q7Aの記述内容に即して、本ガイダンスに採用できる事項
- ② 原薬に特有の事項であり、Q7Aそのままでは製剤を対象とする本ガイダンスに適用できない事項
- ③ Q7Aには規定がないが、本ガイダンスには規定すべき製剤特有の事項、又は現在の一般的なGMPの見地から規定すべき事項
- ④ さらに①から③を通して、我が国のGMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

次に、Q7Aとの相違点、即ち上記の②から④の主な事項について根拠等の特記事項を「II 解説」で説明した。

技術移転ガイドラインの記載内容は、第1節でガイドライン制定の背景と適用範囲を明らかにした上で、第2節で研究段階から生産段階に至るまでの各プロセスにおいての被移転技術の取り扱いとその内容を明示している。第3節以降では、医薬

品の製造に密接に関係する、設備、試験法、原薬、製剤の各分野に対して、技術移転実施上の手順、形式、留意点などについてまとめている。以下に項目を示す。

1. 序
 1. 1 背景
 1. 2 目的
 1. 3 適用範囲
 1. 4 構成
2. 技術移転のプロセス
 2. 1 品質設計（研究段階）
 2. 2 スケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）
 2. 2. 1 工業化研究
 2. 2. 2 品質と規格の整合性
 2. 2. 3 開発から製造における一貫性（consistency）の確保
 2. 3 研究開発から生産への技術移転
 2. 4 パリテーションと生産（生産段階）
 2. 5 生産段階で発生する情報のフィードバックと市販後製品の技術移転
3. 技術移転の手順と形式
 3. 1 技術移転のための組織体制
 3. 2 研究開発報告書
 3. 3 技術移転文書
 3. 3. 1 製品仕様書（製品仕様ファイル）
 3. 3. 2 技術移転計画書
 3. 3. 3 技術移転報告書
 3. 3. 4 品質保証部門の照査・承認
 3. 4 技術移転の実施にあたって
 3. 5 製品標準書等の製造関連文書
 3. 6 技術移転結果の検証
 3. 7 市販後の技術移転に関する留意事項
4. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示
 4. 1 施設・設備に関する技術情報
 4. 1. 1 新規施設・設備構築の場合の技術情報

4. 1. 2	既存施設・設備へ適用する場合の技術情報	2.6	変更管理
		2.7	自己点検及び内部監査
4. 2	試験法の技術移転	2.8	業務の照査
4. 2. 1	試験法の研究開発報告書	2.9	委受託における確認事項
4. 2. 2	技術移転計画書	3.	技術的要求事項
4. 3	原薬の技術移転	3.1	従業員・教育訓練
4. 3. 1	品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報	3.2	施設及び環境
4. 3. 2	スケールアップ検討時の確認事項	3.3	規格・基準の把握
4. 3. 3	品質の変動要因の解明	3.4	試験の方法の適格性評価
4. 3. 4	合成原薬の研究開発報告書	3.5	設備・装置及び校正
4. 3. 5	研究開発部門から生産への合成原薬の技術移転	3.6	試薬・試液
4. 4	製剤の技術移転	3.7	標準品物質
4. 4. 1	品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報	3.8	試験の計画
4. 4. 2	スケールアップ、品質変動要因の解明（開発段階）	3.9	検体採取
4. 4. 3	研究開発報告書	3.10	検体の管理
4. 4. 4	製剤の技術移転情報	3.11	試験の実施
5.	技術移転文書作成上の留意点	3.12	試験結果の保証
5. 1	移転に関する技術範囲、分担、責任体系等を明示する資料	3.13	試験の判定及び報告
5. 2	研究開発報告書、製品仕様書等の文書に記載すべき技術情報の内容	3.14	参考品管理
		3.15	安定性モニタリングシステム

D. 考察

医薬品GMPガイダンス案は、各国法令に基づく承認申請事項を定義したり、各国の薬局方の要求事項を変更したりするものではないし、医薬品の承認申請に係る要求事項を設定する規制当局の権限に影響を与えるものでもない。しかし、医薬品製剤に係る製造管理及び品質管理において求められる、適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示したものであり、医薬品が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する一助となることを目的としたものである。本ガイダンスで「すること」とは、本ガイダンスの適用が不可能である場合、又は少なくとも同等レベルの品質を保証できると実証された代替手法が存在する場合でない限り、本ガイダンスの適用を期待する勧告であることを意味する。

技術移転ガイドラインにより

「試験室管理」ガイドラインの項目は以下のとおりである。

1.	序文
1.1	はじめに
1.2	目的
1.3	適用範囲
2.	管理上の要求事項
2.1	組織
2.2	品質システム
2.3	文書管理
2.4	記録の管理
2.5	逸脱管理

1) 研究開発段階で得られる様々な技術情報の中から、研究開発～実生産への技術移転に必要な情報を明らかにする。

2) 既存製品に対する複数の製造所間での技術移転のために必要な情報を明らかにする。

3) 上記の二種類の技術移転に対する具体的な手順と留意点を例示することで、技術移転の円滑化が計れ、研究開発段階で設計された医薬品の品質を製造段階で製品として確実に実現させることができる。

薬事法改正により規定される製造販売承認制度下において増加することが予測される技術移転について適切な指針を示したものとする。

品質試験を行い、製品品質に対する信頼を得るためには、ひとつには、品質管理を行うためのシステムの運用が重要であり、もうひとつには、技術的な要件が水準を満たしていることが重要である。これを踏まえ、品質管理を行う上での要求事項と、技術的な要求事項とに大別し、それぞれで推奨される事項を試験室管理ガイドライン案としてまとめた。

E. 結論

改正される GMP 省令の補完を目的とした医薬品 GMP ガイダンス案を策定した。医薬品製剤に係る製造管理及び品質管理において求められる、適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示した本案が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する一助となることと考える。また、このガイダンス案が我が国初めての包括的 GMP ガイドの基本となることを期待する。

技術移転および試験室のガイドラインは GMP ガイダンスを補完し、それぞれの分野における基本的な考えかた、示された標準的な手法により、高度な品質保証が達成されるものとする。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

(1) ‘品質保証システムの構築を目的とした今後の GMP のあり方ー 薬事法改正と GMP のグローバル化に対応して 1.’ PHARM TECH JAPAN 19, 1343-1354, (2003) 小山靖人、檜山行雄

(2) ‘品質保証システムの構築を目的とした今後の GMP のあり方ー 薬事法改正と GMP のグローバル化に対応して 2.’ PHARM TECH JAPAN 19, 1533-1543, (2003) 小山靖人、檜山行雄

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 医薬品 GMP ガイダンスの提言

分科会報告書 技術移転ガイドライン案

分科会報告書 試験室管理ガイドライン案

参考文献

(1) 平成 14 年度 厚生労働科学研究 医薬安全総合研究事業 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・効率的手法に関する研究” 檜山 行雄

(2) ICH Q7A 原薬 GMP のガイドライン 厚生労働省医薬局長通知 第 1200 号 平成 13 年 11 月 2 日

(3) 平成 15 年度 厚生労働科学研究 医薬品等医療技術リスク評価研究事業 分担研究報告書 “規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究” 檜山 行雄

・Blank Page

平成15年度厚生労働科学研究
「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」
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GMPガイドンスの提言

研究班メンバー

座長 小山靖人 (日本イーライリリー株式会社)
伊井義則 (小野薬品工業株式会社)
石井勇司 (静岡県庁)
香川一浩 (東京都庁)
河村浩史 (静岡県庁)
紀井良明 (メルシャン株式会社)
栗原陽子 (大阪府庁)
原 芳明 (ザルトリウス株式会社)
柳原義彦 (大阪府庁)

緒言

本研究の主旨は、まもなく改正されるGMP省令*の補完を目的とした、ICH Q7A**に相応の医薬品製剤におけるGMPガイドランスの提言である。その策定にあたっては、次の方針によることとした。

- * 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理、以下「GMP省令」という。現行省令（第16号、平成11年3月12日）に関して、改正案が公表されている（平成15年8月）。
- ** 原薬GMPガイドライン、医薬発第1200号、平成13年11月2日、以下「Q7A」という。

医薬品GMPガイドランス 策定の方針

1. 現時点で最善・最適と見なされる医薬品の品質保証のあり方を標準化し、これからのGMPのあるべき姿を具体的に提言しようとするものであること。
2. GMPの包括的なガイドランスとして、GMPに求められる全ての要件を採り入れること。
3. 法的要件であるGMP省令*に止まらず、国際的に確立し、あるいは共通認識が形成されつつある管理項目を積極的に評価・検討し採り入れること。例えば「品質マネジメント」、「変更管理」、「技術移転」等である。
4. 国際的な評価にも耐えうるよう、Q7A、あるいは欧米のGMP等との整合性にも配慮すること。
5. GMPの対象として、改正薬事法との関連で製造販売会社及び製造所（製造業者）の立場があるが、本研究では製造所を主体とする製造所の自立したGMPシステムの構築を目指した。
6. 無菌製剤や生物学的製剤のような、製剤特性に伴う特別な管理事項については、本ガイドランスでは取り上げず、他のガイドラインを参照すること。
7. 具体的な策定作業としては、本ガイドランスはQ7Aに準拠することとし、Q7A各条を製剤GMPの観点より検討して再構築すること。その上で、必要に応じて我が国のGMP省令との整合を図ること。

- * GMP省令は承認・許可の要件として法的な強制力を与えられており、また適否の判定基準とされることから、その要求事項は minimum requirement に止まるという性格を有するといえる。

医薬品GMPガイドランスの特徴