

添加剤原材料に起因するリスクと対策に関する質問票(様式一3)

(記入日: 年 月 日)

製品名:	一般名称:
貴社名:	記入責任者: (TEL:)

貴社が供給する製品の原料に起因するリスクは考えられますか? リスクが考えられる場合はその対処方法(保証方法)を表一1の中より
 選び記号で答えてください。この表に無い場合は内容を記入願います。

3) 水産原料

原料の名称:	
原産地:	

	原料由来リスク	工程内除去の可能性	製品中残存の可能性	源流管理の方法	工程管理の方法
a. 細菌汚染の可能性	(有り) 無し	(有り) 無し	(有り) 無し		
b. 細菌毒の可能性	(有り) 無し	(有り) 無し	(有り) 無し		
c. フランクトン毒の可能性	(有り) 無し	(有り) 無し	(有り) 無し		
e. その他の可能性	(有り) 無し	(有り) 無し	(有り) 無し		
e-1)		(有り) 無し	(有り) 無し		
e-2)		(有り) 無し	(有り) 無し		
e-3)		(有り) 無し	(有り) 無し		
		(有り) 無し	(有り) 無し		
		(有り) 無し	(有り) 無し		

コメント:

添加剤原材料に起因するリスクと対策に関する質問票(様式一4)

(記入日: 年 月 日)

製品名:	一般名称:
貴社名:	記入責任者: (TEL:)

貴社が供給する製品の原料に起因するリスクは考えられますか？リスクが考えられる場合はその対処方法(保証方法)を表一1の中より選び記号で答えてください。この表に無い場合は内容を記入願います。

4) 鉱物性原料・その他

原料の名称:	
原産地:	

	原料由来リスク	工程内除去の可能性	製品中残存の可能性	源流管理の方法	工程管理の方法
a. 不純物混入の可能性	(有り) 無し	(有り) 無し	(有り) 無し		
e. その他の可能性	(有り) 無し	(有り) 無し	(有り) 無し		
e-1)		(有り) 無し	(有り) 無し		
e-2)		(有り) 無し	(有り) 無し		
e-3)		(有り) 無し	(有り) 無し		

コメント:

·Blank page·

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

「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
分担研究者 石川島プラントエンジニアリング（株） 武田 豊彦

平成14年度から開始された「内服固形製剤工場の GMP ハード対応に関する指針」に関する研究は、平成15年度に最終年度を迎え、内服固形製剤工場の構造設備（ハード）構築に際しての GMP ハード対応のための具体的な指針を作成した。

現在日本では、医薬品製造工場の構造設備の構築に際しては、「薬局等構造設備規則（GMP ハード）」に適合することが必要で、また ICH で合意した「原薬 GMP のガイドライン（ガイドライン）」のハード関連事項に適合することが求められている。

しかしながら、「GMP ハード」は最低限の遵守事項を示したものであり、また「ガイドライン」は「GMP ハード」の運用に関するかなり具体的なガイドラインではあるが、多様な製造工程への普遍的な適用を想定しているため、実務レベルからすると内容は抽象的で実際の工場現場に適用する際に解釈の余地が大きく、「GMP ハード」対応を円滑、効率的に実施するためには具体的な指針、事例の提示が望まれている。

このような状況から、平成11年度から3年間の厚生労働科学研究「医薬品製剤原料の品質確保に関する研究」の分担研究として「原薬・医薬品添加剤工場の GMP ハード対応に関する指針」が作成された。ひきつづいて今回、「化学反応」を主メカニズムとする原薬・医薬品添加剤の製造工場と異なり、「物理的・物理化学的」な加工を主メカニズムとする医薬品製剤の製造工場についての「GMP ハード」対応の指針を、製剤にも共通するコンセプトを含む「ガイドライン」の考え方を参考にして、作成することとした。

本指針では、医薬品工場の共通の課題である「汚染防止対策」、「適格性評価」に関する事項と、医薬品工場の構造設備に共通する「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・制御」について取り上げた。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に迫られることが多く、これら法規類の検索し易いデータベースへの要望が強いことから、本指針の付属資料として、「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。

研究協力者

内山 充（薬剤師研修センター） 長江晴男（ゼリア新薬工業） 木嶋敬二（日本医薬品添加剤協会）
井上速男（塩野義製薬） 荻原健一（横河電機） 越谷清一（三機工業） 竹俣昌利（日揮） 谷野忠嗣（塩野義製薬） 中島充幸（石川島プラントエンジニアリング） 布目 温（野村マイクロサイエンス） 土方章夫（横河電機） 目崎精一（大成建設）

A. 研究目的

現在日本では、医薬品製造工場の構造設備構築に際して、「薬局等構造設備規則（GMP ハード）」への適合が必要であり、かつ ICH で合意された、GMP の運営指針である「原薬 GMP ガイドライン」（ガイドライン）のハードに関する事項に適合することが求められている。

しかしながら、「GMP ハード」は最低限の遵守事項を示したものであり、また「ガイドライン」は GMP ハードの運用に関しかなり具体的なガイドラインではあるが、多様な製造工程形態への普遍的な適用を想定しているため、実務レベルからすると内容は抽象的で実際の工場現場に適用する際に解釈の余地が大きく、「GMP ハード」対応を円滑、効率的に実施するためには具体的な指針・事例の提示が望まれてきている。

このような状況から、平成 11 年度から 3 年間の厚生労働科学研究「医薬品製剤原料の品質確保に関する研究」の分担研究として「原薬・医薬品添加剤工場の「GMP ハード」対応に関する指針」が作成された。ひきつづき今回、「化学反応」を主メカニズムとする原薬・医薬品添加剤の製造工場と異なり、「物理的・物理化学的」な加工を主メカニズムとする医薬品製剤の製造工場についての「GMP ハード」対応の指針を作成することとした。

「ガイドライン」は、日・米・EU が GMP に関して初めて合意に達した、事実上のグローバルスタンダードといえるもので、製剤にも共通することが多いため、本指針作成に当たっては、さきに作成された「原薬・医薬品添加剤工場の GMP ハード対応に関する指針」の場合と同様、考え方、用語の定義等は「ガイドライン」に基づくこととした。

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に迫られることが多く、実務担当者等からこれら法規類の検索し易いデ

ータベースに対する要望が強いことから、本指針の付属資料として、「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することとした。

B. 研究方法

- 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・制御」に関する事項とする。

内服固形製剤の製造工程の単位設備・機器およびその使用法は多種多様であり、これらの個別の設備・機器の「GMP ハード」対応については、各製造工程およびそこで使用される設備・機器によって製造される製造物に要求される品質特性に応じて、個別に考慮すべきものであるとしている。

- 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

計画通り、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概要を記す。

「詳細は、添付資料を参照されたい。」

第1章 「はじめに」

本指針作成の由来、指針の基本構想および各章の概要を記述している。

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、本指針との関係を記述している。また各章に共通する重要な概念・用語の定義を記述している。

第3章 「製造工程における汚染防止対策」

汚染物の発生由来（製造工程由来、製造工程外由来、交差汚染由来）毎に、発生場所、汚染物、防止対策を分類・整理し、この分類に従って、構造設備構築に際しての汚染防止の考え方と汚染防止上の留意事項を解説している。

第4章 「建築」

汚染防止対策の観点を中心として、人と物の動線の考え方、ゾーン区分の考え方、天井・壁・床の材質・仕上げについて記述している。また排水、排気、廃棄物の処理に関する建物構築上の留意事項を解説している。

第5章 「空調システム」

汚染防止の観点からの清浄度区分の定義・概念を解説し、各種空調方式の設計上の留意点を記述し、また温・湿度管理、清浄度管理及び差圧管理のためのモニタリングの要点及び各種空調方式などの保守・保全の要点を解説している。

第6章 「製造用水システム」

内服固形製剤用の水の品質規格、製造方法、製造設備内殺菌手段、貯槽・配管、水質測定機器の特徴および保守・保全の要点を解説している。

第7章 「その他ユーティリティ」

空調システム、製造用水システム以外のユーティリティである窒素、空気、蒸気、真空等の使用に際しての配管材質等の選定および保守・点検上の留意事項を解説している。

第8章 「電気設備」

製造現場の設備・機器、照明、電話・放送機器への電気配線、配電盤、アース方式等の留意事項を解説している。

第9章 「計装と制御」

製造現場で用いられる計測器、制御機器の設置方法、校正及び保守・保全に関する一般的な留意事項を解説している。

第10章 「適格性評価」

製品品質に重要な影響を及ぼす作業に使われる設備・機器については、プロセスバリデーションを行う前に、設計適格性評価(DQ)、設備据付時適格性評価(IQ)、運転時適格性評価(OQ)、性能適格性評価(PQ)を実施する必要がある。これらのDQ、IQ、

OQ、PQ の定義の解釈、適格性評価の対象、業務内容及び所要文書について解説している。

また適格性評価の対象とならない構造設備の性能・品質の検証に関しても解説している。

付属資料

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、マイクロソフトのエクセルを利用して作成した。

D. 考察

1) 「GMP ハード」対応に関して共通する課題である「汚染防止」については、内服固形製剤の工場の場合について、内服固形製剤の代表的な製造工程である粉碎、篩過、秤量、混合、造粒、コーティング及び小分け・充填工程について、各工程の代表的な設備を例として、製造工程由来、製造工程外由来、交差汚染由来の汚染防止のための留意事項を、選択肢となる事例を列挙しながら記述している。

2) GMP 対応に関して共通する課題である「適格性評価」については、「原薬 GMP のガイドライン」によって明確になった DQ、IQ、OQ、PQ の定義を示し、定義の解釈、適格性評価の対象などについて、コーティング設備の場合を事例として説明している。

従来とかく過剰対応がいわれていた「ハードのバリデーション」が、「原薬 GMP のガイドライン」によって、「適格性評価」と定義され、基本的な考え方が明確になったことを受け、その具体的な

解釈とその対象、所要業務と所要文書について事例を示しながら説明している。

3) 医薬品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・制御」については、GMP 対応上必要な事項について、選択肢となる事例を列挙しながら説明している。また保守・点検上の留意事項についても記述している。

4) 「GMP ハード」対応を実施する際、関連する内外の法規類および法規に準ずる公的な規格類を参照する必要があることが多い。したがってこれらの法規類・規則類の検索しやすいデータベースに対する実務担当者から要望が強い。今回付属資料として、「空調システム」、「製造用水システム」の場合を事例として、容易に検索できるデータベースモデルを作成した。ただし、今回は時間的な制約から、関連する法規類・規則類の発行国、発行部門・部署、文書名、記載箇所の題名、条項などの検索を可能とする範囲までとした。またインターネットの Web サイトに記載されている法規類などについては、当該 Web サイトにリンクできるようにになっている。詳細本文は以上の情報を基に検索者が自ら探すことにしている。

法規類・規則類は随時新設・改正が行われるので、これを常時モニタリングして、データベースを最新のものに維持することが使用に耐えるデータベースの必要条件である。この点から、例えば民間団体等が本モデルを継承・改良し、維持することが望まれる。

E. 結論

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

以上

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。

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

「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

- 1) まえがき
- 2) 目次
- 3) 本文(第1章から第10章)
- 4) 付属資料(データベースモデル概要説明書とデータベースモデル法規類リスト)
- 5) CD-ROM 1枚
イ. データベース概要説明書、ロ. データベースモデル法規類リスト、ハ. データベースモデル法規類リスト、ニ. データベースモデル操作説明書、ヘ. データベースモデル保守要領書、ホ. 法規類データベースモデル

·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

分担研究報告書

「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

平成 16 年 3 月

まえがき

平成14年度から3年間の計画で、厚生労働科学研究「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」（主任研究者：檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）が行われている。その中の一分担研究として「内服固形製剤工場のGMPハード対応に関する指針」に関する研究について、平成14年度からの2年間で調査研究が行われ、最終年度の平成15年度3月に「内服固形製剤工場のGMPハード対応に関する指針」が次ページに示すメンバーにより作成され、同時に平成15年度分担研究報告書を作成した。

本冊子は、平成15年度分担研究報告書の添付資料である「内服固形製剤工場のGMPハード対応に関する指針」（指針）をまとめたものである。

現在日本では、医薬品製造工場の構造設備の構築に際しては、「薬局等構造設備規則（GMPハード）」に適合することが必要で、またICHで合意した「原薬GMPのガイドライン（ガイドライン）」のハード関連事項に適合することが求められている。

しかしながら、「GMPハード」は最低限の遵守事項を示したものであり、また「ガイドライン」は「GMPハード」の運用に関するかなり具体的なガイドラインではあるが、多様な製造工程への普遍的な適用を想定しているため、実務レベルからすると内容は抽象的で実際の工場現場に適用する際に解釈の余地が大きく、「GMPハード」および「ガイドライン」対応を円滑、効率的に実施するためには具体的な指針、事例の提示が望まれている。

このような状況から、平成11年度から3年間の厚生労働科学研究「医薬品製剤原料の品質確保に関する研究」の一分担研究として「原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」が作成された。ひきつづいて今回、医薬品製剤の製造工場についての「GMPハード」対応の指針を、製剤にも共通するコンセプトを含む「ガイドライン」の考え方を参考にして、作成した。

指針では、医薬品工場の共通の課題である「汚染防止対策」、「適格性評価」に関する事項と、医薬品工場の構造設備に共通する「建築」、「空調処理システム」、「製造用水システム」、「その他ユーティリティ」、「電気設備」、「計装」について取り上げた。また、本指針の付属資料として、「GMPハード」対応関連の法規類のベースモデルを、「空調処理システム」、「製造用水システム」の法規類等を例として作成した。

指針作成に際しご指導をいただいた、檜山行雄主任研究者、厚生労働省 監視指導・麻薬対策課の山本史 GMP 監視指導官、小林明信氏および大阪府健康福祉部薬務課の木村和也係長に厚くお礼申し上げますと共に、「指針」原案の検討・討議に参加して頂いた日本製や区団体連合会 GMP 委員会および製剤機械技術研究会 GMP 委員会の方々に深く感謝申し上げます。

平成16年3月

分担研究者 武田豊彦

「内服固形製剤工場の GMP ハード対応に関する指針」作成メンバー

分担研究者 武田 豊彦（石川島プラントエンジニアリング株式会社）

共同研究者 内山 充（財団法人日本薬剤師研修センター）

長江 晴男（ゼリア新薬工業株式会社）

木嶋 敬二（日本医薬品添加剤協会）

ワーキンググループ

井上 速男（塩野義製薬株式会社）

荻原 健一（横河電機株式会社）

越谷 清一（三機工業株式会社）

竹俣 昌利（日 揮株式会社）

谷野 忠嗣（塩野義製薬株式会社）

中島 充幸（石川島プラントエンジニアリング株式会社）

布目 温（野村マイクロサイエンス株式会社）

目崎 精一（大成建設株式会社）

土方 章夫（横河電機株式会社）

以上

目次

第1章 はじめに

1. 目的
2. 由来
3. 指針の基本構想
4. 指針の構成と概要

第2章 総論

1. 指針の対象範囲
2. 内服固形製剤製造所の構造設備に関わる GMP 規則
3. 「医薬品 GMP 解説 1999 年版」「医薬品 GMP 事例集 2003 年版」
4. ISPE の BASELINE
5. 本指針で用いられる用語の定義及びその解釈

第3章 製造設備の汚染防止対策

1. 序論
2. 汚染要因の分析
3. 内服固形製剤設備の設計コンセプト
4. 対象設備・機器
5. 前処理設備
6. 秤量設備
7. 容器
8. 混合設備
9. 造粒設備
10. 打錠設備
11. コーティング設備
12. カプセル充填設備
13. 検査設備
14. 小分け・充填設備

第4章 建築

1. 序論
2. 建築計画
3. 動線計画
4. ゾーニングおよび配線計画

5. 建築材料と内装仕上げ
6. 廃棄物、廃水、排気
7. 保守・保全

第5章 空調処理システム

1. 序 論
2. 「空調処理システム」の本指針における位置づけ
3. 空調処理システムの諸条件
4. 空調方式
5. 換気方式
6. 制御とモニタリング
7. 保守・メンテナンス
8. 空調処理システム関係法規類

第6章 製造用水システム

1. 序 論
2. 使用する水
3. 精製水製造方法と設備
4. 精製水製造設備構成の比較
5. 精製水の微生物学的管理と設備内の殺菌
6. 精製水貯槽・配管
7. 水質管理とモニタリング

第7章 その他ユーティリティ

1. 序論
2. 製剤などに接触する空気
3. 製剤などに 直接接触しない空気
4. 窒素
5. 加熱系と冷却系
6. 仕上げ洗浄用蒸気および熱水系
7. 製剤機械用真空
8. 排水系および蒸気ドレン系
9. 保守点検

第8章 電気設備

1. 序論
2. 電気設備に対する GMP 上の要件

3. 照明
4. 通信
5. 配電
6. 配線
7. 接地
8. 危険場所

第9章 計装

1. 序論
2. 原則
3. 計装一般
4. 計装機器の選定
5. 現場契機における検討項目
6. 取り付けと配線、接地
7. 防爆
8. 計装用電源と空気
9. 校正（キャリブレーション）
10. 制御システム
11. 保守の考え方

第10章 適格性評価

1. バリデーションと適格性評価
2. 構造設備構築に際しての適格性評価の位置づけ
3. 適格性評価の対象
4. 適格性評価の定義と解釈
5. 校正（キャリブレーション）
6. 医薬品用構造設備構築プロジェクトにおける所要文書

付属資料： 1. データベースモデル概要説明書

2. データベースモデル法規類リスト

3. CD-ROM 一枚

1) データベースモデル概要説明書、 2) データベースモデル法規類リスト、 3) データベースモデル操作説明書、 4) データベースモデル保守要領書、 5) 法規類データベースモデル

以上

第1章 はじめに

1. 1 目的

日本の内服固形製剤の製造工場の新設、増設および改造に際しては、「薬局等構造設備規則（平成6年1月27日）」（以下「GMPハード」という）に適合する必要がある、また「原薬GMPのガイドライン（平成13年11月2日）」（以下「ガイドライン」という）のなかのハードに関連する事項に適合することが求められている。これらの要求に応えるために参考となる具体的な指針を作成する。

以下、GMPハードおよびガイドラインに適合することを目的とする行為を総称として「GMPハード」対応ということとする。

1. 2 由来

現在日本では、内服固形製剤製造工場の構造設備に関するGMP規則等については、「GMPハード」およびこれに関連する「ガイドライン」が公布されている。

しかしながら、これらの「GMPハード」は最低限の遵守事項を示したものであり、また「ガイドライン」は「GMPハード」の運用に関しかなり具体的なガイドラインではあるが、多様な製造工程への普遍的な適用を想定しているため、実務レベルからすると内容は抽象的で実際の工場現場に適用する際に解釈の余地が大きく、「GMPハード」対応を円滑、効率的に実施するためには具体的な指針・事例の提示が望まれている。

医薬品GMPソフトに関しは、厚生省医薬安全局監視指導課監修の「医薬品GMP解説

1999年版」¹⁾、「医薬品GMP事例集 2003年版」²⁾が発刊されており、その他医薬品GMPソフトに関しては日薬連、製薬協等の団体から多くの解説、事例が報告されている。

「GMPハード」対応に関しては、上述の解説、事例等にも記載されているが、「GMPハード」対応を中心とする解説、事例としては、近年では見あたらないのが現状であった。

一方、米国の「GMPハード」対応に関しては、ISPE(International Society for Pharmaceutical Engineering)がFDAおよび製薬企業と協力して、BASELINE Pharmaceutical Guidesを作成しており、2004年1月現在で全12巻のうち第1巻から第5巻まで発刊されている。

この第1巻原薬工場編の序文に、「GMPの規則が抽象的で、適切なガイドがないため、ハード対応やこれに伴うバリデーション対応が過剰になり、不要な文書類作成、設備費の増大、工事期間の長期化等がみられる。このためFDA、製薬企業及びISPEの関係者が協議してガイド（BASELINE）を作成することになった」との趣旨が記載されている。

我が国においてもこれらの要求に応えるために、平成11年度から3年計画で行われた厚生科学研究「医薬品製剤原料の品質確保に関する研究」の一環として、「原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」が作成され、これに基づいて「医薬品原薬工場のGMPハード対応に関するガイドブック」が2003年秋に刊行された。またこの厚生科学研究と平行する形で製剤機械技術研究会で研究されていた内服固形製剤の設備の「適格性評価」に関して、「内服固形製剤設備の適格性評価の実例—コーティング設備の例—」が2003年秋に刊行された。

前回の指針作成に続き、今回平成14年度からの厚生労働科学研究「医薬品の最新の品質管理のシステムのあり方・手法に関する研究」の分担研究として、「内服固形製剤工場の

GMPハード対応に関する指針」を作成することとなった。

この間、日本、米国及びEU各国の原薬に関するGMPの解釈・運用の調和を図るため、ICH(日、米、EU医薬品規制調和国際会議)で、「原薬GMPのガイドライン」³⁾が作成され、日本でも平成13年11月2日に厚生労働省医薬安全局から通知された。この「ガイドライン」により、従来ややもすれば多様な解釈が行われてきた「GMPハード」に関する考え方、用語やバリデーションの定義が明確になった。これらの考え方や定義は製剤にも共通するので、本指針の考え方、用語や定義に関してはこの「ガイドライン」によっている。

1. 3 指針の基本構想

- 1) 本指針が取り上げている事項は、内服固形剤の製造工場の新設、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「汚染防止対策」、「適格性評価(Qualification)」に関する事項と、医薬品工場の構造設備に共通する「建築」、「空調処理システム」、「製造用水システム」、「その他ユーティリティ」、「電気設備」、「計装」に関する事項とした。

内服固形剤の製造工程の単位設備・機器の「GMPハード」対応については、各製造工程での製造物に要求される品質特性に応じて、個別に考慮すべきものである。

- 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た。
- 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ている。
- 4) 本指針では、理解を容易とするため事例を列挙しているが、あくまでも選択肢としての参考事例として挙げているものであり、その採用については、製造工程および製品特性に応じて最適事例や最適な組み合わせを選択する必要がある。
- 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、「空調処理システム」、「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。
- 6) 本指針で共通する基本的な概念・用語の定義については、「総論」で述べる。

1. 4 指針の構成と概要

本指針の構成は、目次に示したとおりであるが、その概要を以下に述べる。

第1章 「はじめに」

本指針作成の由来、指針の基本構想および各章の概要を記述している。

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、本指針との関係を記述する。また共通する重要な概念・用語の定義を記述している。

第3章 「製造設備における汚染防止対策」

汚染物の発生由来（製造工程由来、製造工程外由来、交叉汚染由来）毎に、

発生場所、汚染物、防止対策を分類・整理し、この分類に従って、構造設備構築に際しての汚染防止の考え方と汚染防止上の留意事項を解説している。

第4章 「建築」

汚染防止対策の観点を中心として、人と物の動線の考え方、ゾーン区分の考え方、天井・壁・床の材質・仕上げについて記述している。また排水、排気、廃棄物の処理に関する建物構築上の留意事項を解説している。

第5章 「空調処理システム」

汚染防止の観点からの防護レベルの定義・概念を解説し、各防護レベルに応じた空調方式の設計上の留意点を記述し、また温・湿度管理、清浄度管理及び差圧管理のためのモニタリングの要点及び保守・保全の要点を解説している。

第6章 「製造用水システム」

製造用水の品質規格、製造方法・機器、製造機器内の殺菌手段、貯槽、配管および水質測定機器などについて、特徴や保守・保全上の留意事項などについて解説している。

第7章 「その他ユーティリティ」

空調システム、製造用水システム以外のユーティリティである窒素、空気、蒸気、真空等の使用に際しての配管材質等の選定および保守・点検上の留意事項を解説している。

第8章 「電気設備」

製造現場の設備・機器、照明、電話・放送機器への電気配線、配電盤、アース方式等の留意事項を解説している。

第9章 「計装」

製造現場で用いられる計測器、制御機器の設置方法、校正及び保守・保全に関する一般的な留意事項を解説している。

第10章 「適格性評価」

製品品質に重要な影響を及ぼす作業に使われる設備・機器については、プロセスバリデーションを行う前に、設計時適格性評価(DQ)、設備据付時適格性評価(IQ)、運転時適格性評価(OQ)、性能適格性評価(PQ)を実施する必要がある。これらのDQ、IQ、OQ、PQの対象と業務内容及び所要文書について解説する。

また適格性評価(Qualification)の対象とならない構造設備の性能・品質の検証についても解説する。

付属資料 「空調処理システム」、「製造用水システム」の「GMPハード」対応に関する日・米・EUの法規類、法規に準ずる解説事例集等および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作成した。

文献

- 1) 厚生省医薬安全局監視指導課監修、「医薬品GMP解説 1999年版」薬事日報社
- 2) 厚生省医薬安全局監視指導課監修、「医薬品GMP事例集 2003年版」薬事日報社
- 3) 「原薬GMPのガイドライン」(平成13年11月2日 医薬発第1200号)

以上

第2章 総論

2. 1 指針の対象範囲

- 1) 本指針の対象は、内服固形製剤の製造工場の構造設備を対象とするものである。
- 2) 上述の対象製剤のうち、生物学的製剤は対象外とする。
- 3) 上述の対象設備のうち、試験検査設備は対象外とする。
- 4) なお、付属資料として作成した GMP ハード対応に関する法規類のデータベースのモデルは、内服固形製剤に限らず、製剤と原薬製造設備に係わる空調システムと製造用水システムの法規類を対象とする。

2. 2 内服固形製剤製造所の構造設備に関わる GMP 規則

- 1) 薬局等構造設備規則 (GMP ハード)
内服固形製剤製造所の構造設備は、GMP ハードのなかの下記の条項に適合する必要がある。
 - (1) 第5条 医薬品 GMP ソフトを適用しない内服固形製剤製造所の構造設備
 - (2) 第5条の2 医薬品 GMP ソフトを適用する内服固形製剤製造所の構造設備

2. 3 「医薬品 GMP 解説 1999 年版」「医薬品 GMP 事例集 2003 年版」

この指針の内容は、「医薬品 GMP 解説 1999 年版」および「医薬品 GMP 事例集 2003 年版」の記載内容と矛盾しないように作成している。

2. 4 ISPE の BASELINE (注)

この BASELINE は、米国を中心にした国際製薬技術協会 (ISPE) が、米国の食品医薬品庁 (FDA) の協力を得て作成した、医薬品製造工場の GMP ハード対応に関するガイドである。このうちの第2巻は内服固形製剤工場編で、本指針にとっても有益な参考資料としている。

(注) ISPE(International Society for Pharmaceutical Engineering) が発刊している Pharmaceutical Engineering Guides for New and Renovated Facilities.

2. 5 本指針で用いられる用語の定義及びその解釈

本指針で用いられる用語および定義は、原則として「原薬 GMP のガイドライン」によっている。このガイドラインは、各国の GMP 法規を尊重したうえでの実施に関するガイドラインであるが、日・米・EU 三極の合意のもとで作成された事実上のグローバルスタンダードであるといえる。このガイドラインの内容は製剤にも共通するものが多いので、ガイドラインの用語および定義の中の「原薬」を「製剤」に、「中間体」を「中間製品」に置き換えて、本指針で用いられる用語を以下に定義した。

- 1) 汚染
製造、検体採取、包装、再包装、保管又は輸送において生じる、原料、中間製品又は製剤の中又は表面への化学的又は微生物学的不純物もしくは異物の好ましくない混入。
- 2) 区分保管
後の合格又は不合格判定を待つために、物理的又はその他の有効な方法で分離した物質の状態。
- 3) 交叉汚染
他の原材料又は製品による原材料等又は製品の汚染。
- 4) 校正
特定の計器又は装置が、適切な測定の範囲において、ある対照品又は追跡可能な標準品との比較によって、規定した限界値内の結果を示すことを実証すること。
- 5) コンピュータ・システム
特定の機能又は一連の機能を実行するために、設計し、組立てられたハードウェア及び関連するソフトウェアのグループ。
- 6) 重要な
製剤が規格に適合することを保証するために、予め定めた基準内で管理する必要がある工程段階、工程条件、試験要件又はその他の関連パラメータ又は項目であることを意味する。
- 7) 製剤
市販を目的とした最終の直接包装にはいった投与剤形（参考：ICHQ1A ガイドライン）。
- 8) 生産
製剤の原材料受入、製造、包装、再包装、表示、再表示、品質管理、出荷、保管・流通及びその他関連する管理。
- 9) 製造
原材料の受入から、一連の工程及び製剤の包装を通じて、製剤の調製に関与する全ての作業。
- 10) 適格性評価
装置又は付帯システムが適切に据え付けられ、正しく作動し、実際に期待される結果が得られることを証明し、記録する活動。適格性評価はバリデーションの一部であるが、個々の適格性評価のステップのみではプロセスバリデーションとはならない。
- 11) バリデーション
特定の工程、方法又はシステムが、一貫して、予め設定した判定基準に適合する結果を