

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス
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 (H16-医薬-59)

平成16年度総括・分担研究報告書

主任研究者 檜山 行雄

平成17年(2005) 4月

目 次

総括・分担研究報告書 医薬品の品質管理システムのあり方・手法に関する研究
檜山 行雄

分科会報告書 医薬品製剤GMPガイドライン
小山 靖人

分科会報告書 技術移転ガイドライン
齊藤 泉

分科会報告書 試験検査室管理ガイドライン
只木 晋一

分科会報告書 変更管理の基本要件に関する考察
秋元 雅裕

刊行物 一覧 及び 刊行物 写し

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

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 (H16-医薬-59)

総括・分担研究報告書

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。

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、15年度には医薬品GMPガイダンス案を作成した。本年度、パブリック・コメントにより、いただいた多数のご意見を踏まえ、「医薬品製剤GMPガイドライン」を作成した。

製造販売承認制度下において重要性が増大する技術移転について適切な指針を示すことにより、GMP省令の補完をめざした。新規医薬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について、昨年度案に対するパブリック・コメントも踏まえガイドラインとして示した。

GMPに係わる試験検査業務全般を俯瞰して、適切な業務運営のあり方、業務管理のあり方の検討をもとに、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関して、具体性をもった試験検査室管理ガイドラインをパブリック・コメントも踏まえ作成した。

又、GMPの要求事項に加えられた変更管理の基本要件について考察した。

医薬品製剤GMPガイドラインおよびそれを補完する技術移転、試験検査室管理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する。

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) 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) 柳原義彦(医薬品医療機器総合機構) 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(日本イーライリリー)
岡田 浩(埼玉県庁) 川上良一(尼崎化学合成) 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(元ファイザー) 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(住友製薬)
畑田幸栄(住化分析センター) 濱地洋三(応用医学研究所) 秋元雅裕(東レ)
石川茂行(田辺製薬) 井手貴人(持田製薬) 今村雅志(富山化学) 守屋喜代志(エーザイ)
西畑利明(参天製薬) 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(医薬品医療機器総合機構)

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。昨年度作成した、医薬品GMPガイダンス案、技術移転のガイドライン案、及び試験室ガイドライン案(参考文献1)に対する意見を求め最終のガイドラインを作成することを目的とした。

又、GMPの要求事項に加えられた変更管理の基本的な考え方を再確認する。

B. 研究方法

国立医薬品食品衛生研究所のホーム・ページ上で各ガイドライン案を公開し、パブリック・コメントの募集(平成16年7月26日～9月24日)を行った。関連団体、企業・個人の方々からいただいた多数のご意見を踏まえ、医薬品製剤GMPガイドライン、技術移転ガイドラインおよび試験検査室管理ガイドラインを作成した。

医薬品製剤GMPガイドライン(添付資料イ)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製剤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. 医薬品製剤GMPの包括的なガイドラインとして、GMPに求められる全ての要件を採り入れること。
3. 法的要件である医薬品・医薬部外品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「品質管理監督システム」、「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業者及び製造所(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自律した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等の、製剤特性に伴う特別な管理事項については、本ガイドラインでは取り上げず、他のガイドラインを参照すること。
7. 本ガイドラインの構成等は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医薬品・医薬部外品GMP省令との整合を図ること。

技術移転ガイドライン(添付資料ロ)の設定に当たっての基本方針は以下のとおりである。

1) 新医薬品の開発から製造における一貫性(consistency)の確保

- ・医薬品が市販されたときに、開発段階の臨床試験で確認された効能・効果を発揮するためには、その医薬品の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。
- ・新医薬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狭い範囲で成立していることと開発段階で設定した品質評価法が製造の段階では不十分かもしれないことを把握した上で、過去の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。
- ・開発時に規定した設計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。
- ・製造における品質保証の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）の設定幅の上下限と製品規格における規格値の上下限との関連を十分に把握したうえで、適切な規格項目とその規格幅を設定し、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・中間製品規格、工程内試験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認識した上で、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これらを改善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説明責任（Accountability）と結果責任（Responsibility）の両面から責任体制を明ら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。
- ・予定された製造品質を得るための処方の管理幅が製造の初期では狭い範囲で規定されており、製造を重ねることでの情報の蓄積により管理幅が変更されうること、また製品品質は固定されたものではなく改善や規格・試験法の変更などが行なわれることを考慮して、初期の技術情報に対して設計品質を基準とした定期的な見直しを行った上で、情報の更新を行なうこと。

試験検査室管理ガイドライン(添付資料 ハ)を作成する上での方針は以下のとおりである。

1. 全般的な試験検査業務の実態を俯瞰・把握し、改正薬事法の枠組みの中で実施するのに相応しい業務及び業務管理のあり方を、試験検査業務の開始から終了に至るまで網羅的に示す。

査業務の開始から終了に至るまで網羅的に示す。

2. 法的要件である医薬品・医薬部外品GMP省令を踏まえたうえで、試験検査業務の遂行及び管理に対する、具体性をもった推奨事項を示す。
3. 本研究と並行して作成された「医薬品製剤GMPガイドライン」、「技術移転ガイドライン」等の諸指針とともに、国際的に通用する総合的な品質システムのための体系的な指針の一部となす。特に、「医薬品製剤GMPガイドライン」については、本ガイドラインの上位概念として位置付け、内容の整合を図る。
4. 外部試験検査機関への全面的な業務委託をも想定し、多様な試験検査業務の形態に対応できる、実効性の高いものにする。
5. 試験検査の対象及び実施する試験検査の内容に広範に対応することのできる、普遍性のあるものにする。
6. 薬事法が謳っている試験検査業務に対する自己責任の観点から、試験検査部門が実施するにあたって、自律性の高いものにする。
7. 新たに一般的な認識として確立され、あるいは確立されつつある管理上の概念については、薬事法の体系や現実的な側面をも考慮して、盛り込むことの適否を的確に評価・判断する。

上記の医薬品製剤GMPガイドライン作成、技術移転ガイドライン作成、試験検査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

医薬品製剤GMPガイドライン（旧医薬品GMP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、本ガイドラインに採用できる事項
- 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ラインに適用できない事項
Q7Aには規定がないが、本ガイドライン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、我が国の医薬品・医薬部外品GMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

なお、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するにあたり、Q7A全般に対して次の対応を行った。Q7A各条における「中間体」と「原薬」を、それぞれ原則として「中間製品」ならびに「製品」と読み替えた。ただし、医薬品・医薬部外品GMP省令では製品の概念に中間製品を含むことから（第2条第1項）、特に中間製品を明示すべき場合以外は、中間製品と製品を区別せず「製品」と表記した。また、「原薬」を「医薬品」又は「製剤」とする等、文脈に応じた対応を行った。

Q7Aでは、同一の要求内容が複数の章文に分散して記載されていることがある。本ガイドラインでは、同一の要求内容は可能な限り主たる章文1箇所に集約するように努めた。

Q7A各条に記載された事例のうち、原薬に特化したものについては必要に応じて製剤の事例に置き換えた。

Q7A（ICH Q7A の日本語訳）の文言については必ずしも達意とは言えない箇所があるが、意図を明確にするための補足や改変が必要な場合を除き、Q7A由来の文言の変更は行わなかった。

前述の策定方針の下で研究を実施した結果、医薬品製剤GMPガイドライン（旧医薬品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. 本ガイドラインは、医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される全ての医薬品製剤を対象としていること。結果として、本ガイドライン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. 本ガイドラインには、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、省令GQP基準等において実施され得る事項等も含まれていること。

ちなみに、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、製造所の自律したGMPシステムの構築という観点から、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

3. 本ガイドラインには、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、その指針を示そうとの意図からこれを採り入れていること。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、本ガイドライン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。

本ガイドラインは本文及び解説の2部構成を有する。

技術移転のガイドラインの記載内容は以下に示す通りであり、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節から第4節までで技術移転実施時に留意する事項とそのプロセスを示し、第5節で具体的な技術移転の手順

と形式を示している。さらに第6節以降では技術移転実施時に必要な検討事項、技術移転文書への記載事項を例として示している。

1. 序
 1. 1 背景
 1. 2 目的
 1. 3 適用範囲
2. 新医薬品の開発段階から製造段階における技術移転のプロセス
 2. 1 品質設計（研究段階）
 2. 2 工業化研究によるスケールアップ、品質変動要因の検出（開発段階）
 2. 3 開発段階から製造段階への技術移転
 2. 4 バリデーションと製造（製造段階）
 2. 5 製造段階で発生する情報のフィードバック
3. 技術移転に際して考慮すべき3つの要件
 3. 1 開発から製造における一貫性（consistency）の確保
 3. 2 品質と規格の整合性
 3. 3 文書管理と技術情報の更新
4. 既存製品の技術移転
 4. 1 既存製品における品質と規格の整合性及び同等性、同一性の確保
5. 技術移転の手順と形式
 5. 1 技術移転のための組織体制
 5. 2 研究開発報告書
 5. 3 技術移転文書
 5. 3. 1 製品仕様書（製品仕様ファイル）
 5. 3. 2 技術移転計画書
 5. 3. 3 技術移転報告書
 5. 3. 4 品質部門の照査・承認
 5. 4 技術移転の実施にあたって
 5. 5 製品標準書等の製造関連文書
 5. 6 技術移転結果の検証
6. 技術移転文書に盛り込まれる技術情報の例示
 6. 1 施設・設備に関する技術情報

6. 1. 1 新規施設・設備構築の場合の技術情報
6. 1. 2 既存施設・設備へ適用する場合の技術情報
6. 2 試験法の技術移転
 6. 2. 1 試験法の研究開発報告書
 6. 2. 2 試験法の技術移転計画書
6. 3 原薬の技術移転
 6. 3. 1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報
 6. 3. 2 スケールアップ検討時の確認事項
 6. 3. 3 品質の変動要因の解明
 6. 3. 4 原薬の研究開発報告書
 6. 3. 5 原薬の技術移転情報
6. 4 製剤の技術移転
 6. 4. 1 品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報
 6. 4. 2 スケールアップ、品質変動要因の解明（開発段階）
 6. 4. 3 研究開発報告書
 6. 4. 4 製剤の技術移転情報
7. 技術移転文書作成上の留意点
 7. 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
 7. 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

試験検査室ガイドライン全体の構成は、試験室管理ガイドライン（試案）を踏襲し、ガイドラインの目的及び適用範囲を「序文」として示したうえで、業務管理に対する具体的な推奨事項を表す部分を、国際的な品質システムであるISO 9001/9002の認証下における試験所・校正機関の認定における一般要求事項ISO/IEC 17025の構成に依拠し、「管理上の推奨項目」と「技術的推奨項目」の2つの部分から構成した。

項目は、医薬品・医薬部外品GMP省令、ISO/IEC 17025等を参考に、試験検査業務の流れや改正薬事法下での必要性を検討し、取捨選択して設定した。

「管理上の推奨項目」として、以下の項目を設けた。

- 2.1 組織
- 2.2 品質システム
- 2.3 文書の管理
- 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 委受託における確認事項

また、「技術的推奨項目」として、以下の項目を設けた。

- 3.1 職員・教育訓練
- 3.2 施設及び環境
- 3.3 規格・基準の把握
- 3.4 試験検査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 標準物質
- 3.8 試験検査の計画
- 3.9 検体採取
- 3.10 検体の管理
- 3.11 試験検査の実施
- 3.12 試験検査結果の保証
- 3.13 試験検査結果の判定及び報告
- 3.14 参考品管理
- 3.15 安定性モニタリング

各項目の内容については、医薬品・医薬部外品GMP省令を踏まえたものとして、また、「医薬品製剤GMPガイドライン」、「原薬GMPガイドライン（ICH Q7A）」等を参考に、試験検査業務の実態に相応しいものになるよう考慮した。

ただし、医薬品・医薬部外品GMP省令は、平成15年8月に厚生労働省医薬食品局から「製造管理・品質管理の基準：GMPについて」としてパブリック・コメントが求められて以降、正式に発出されたのは平成16年12月24日であり、また、「医薬品製剤GMPガイドライン」は、今年度中、本分科会と並行して検討・作成作業が進められた。

このため、それらの内容との摺り合わせについては、何らかの情報を入手する毎に逐次見直しを図るという方法で実施した。

このような検討を経て作成された「試験検査室管理ガイドライン」は、医薬品の製造管理及び品質管理に係る試験検査業務を行うにあたり、業務の開始から終了までの一連の流れにおいて、望ましいGMPを具現化するための参考になることに主眼を置いたものとなっている。

ガイドラインは、医薬品・医薬部外品GMP省令を遵守することを前提にしているが、ガイドラインのすべての事項について、薬事法の要件として強制的に実施を求めたり、承認や許可の適否の判断基準や行政査察等の評価事項として示したりすることを意図したものではない（さらに言えば、GMPが適用されるか否かの別に拠らず、適切な試験検査業務の運営に資するとすれば、積極的に活用してもらうことが望まれる）。

このため、ガイドラインの内容には、試験検査業務を行う者が、自身の判断と責任において自主的に実施することが望ましい推奨事項についても、適切な業務管理を行うための指針として積極的に取り入れられている。

変更管理の基本的な考察では、その意義、適用範囲、変更と逸脱・異常との関係、変更管理の流れを整理した。その上で、変更による品質への影響評価、変更管理におけるリスク評価を考察した。

D. 考察

医薬品製剤GMPガイドラインは、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、適切な品質管理監督体制のもと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。本ガイドラインで「す

ること」とは、本ガイドライン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、本ガイドライン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。

試験検査を行い、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検査室管理ガイドラインとしてまとめた。

E. 結論

改正された GMP 省令の補完を目的とした医薬品製剤 GMP ガイドラインを策定した。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、適切な品質管理監督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、このガイドライン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検査管理のガイドラインは医薬品製剤 GMP ガイドラインを補完し、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) Yukio Hiyama, “Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations”, *Industrial Pharmacy, Issue 2, 19-20 (2004)*
- 2) 檜山 行雄 “医薬品の品質管理のグローバル化とリスク管理の取り込み” *PHARMA TECH JAPAN, 20, 2336-2339(2004)*
- 3) 坂本知昭, 只木晋一, 井崎正夫, 香取典子, 佐川智子, 檜山行雄, 品質管理における保証システムのあり方 その2 品質試験の質を維持するために必要な保証システムのあるべき姿 一品質管理における標準操作手順書 (SOP) と教育訓練が担う役割一, *PHARMA TECH JAPAN, 20, 51-58 (2004)*

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

添付資料

- イ 分科会報告書 医薬品製剤 GMP ガイドライン
- ロ 分科会報告書 技術移転ガイドライン
- ハ 分科会報告書 試験検査室管理ガイドライン
- ニ 分科会報告書 変更管理の基本要件に関する考察

参考文献

- (1) 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 “医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的な手法に関する研究” 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16年度 厚生労働科学研究 医薬
品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合
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：GMP 査察のシ
ステム制度と書面調査基準” 檜山 行雄

平成16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

医薬品製剤GMPガイドライン

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（医薬品医療機器総合機構）

はじめに

平成15年度の厚生労働科学研究「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 檜山行雄）において、当研究班は「医薬品GMPガイダンスの提言」として研究報告を行った。本ガイダンスを検討する過程では、「製薬協 製剤GMPガイドライン案」を参照させていただき、また、業界団体の方々からは多数の真摯なご意見をいただいた。

本年度、「医薬品GMPガイダンスの提言」を公表し、本ガイダンスに対してパブリック・コメントを求め、日本製薬団体連合会GMP委員会・日本PDA製薬学会をはじめ、企業・個人の方々からいただいた多数のご意見を踏まえ、本研究報告書「医薬品製剤GMPガイドライン」を作成した。

医薬品製剤GMPのあり方については、本ガイドラインで提示したものと異なるご意見もあろうと考えるが、私どもの考え方に関しては本ガイドライン「II 解説」における根拠説明をご参照いただければ幸いである。貴重なご意見をお寄せくださった皆様方に厚く御礼申し上げます。

本ガイドラインが企業のGMPに係る自主的な活動に貢献できることを期待する。

平成17年3月
医薬品製剤GMPガイドライン研究班

研究の概要

本研究の主旨は、平成17年4月から改正施行される薬事法に伴い改正された「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成16年厚生労働省令第179号）（以下「医薬品・医薬部外品GMP省令」という。）の補完を目的とした、ICH Q7Aガイドライン*（以下「Q7A」という。）に相応の医薬品製剤を対象とするGMPガイドラインの提言である。

* 平成13年医薬発第1200号「原薬GMPのガイドライン」

医薬品製剤GMPガイドライン 策定の方針

本ガイドラインの策定は次の方針によることとした。

1. 現時点で最善・最適と見なされる医薬品製剤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. 医薬品製剤GMPの包括的なガイドラインとして、GMPに求められる全ての要件を採り入れること。
3. 法的要件である医薬品・医薬部外品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「品質管理監督システム」、「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自律した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等の、製剤特性に伴う特別な管理事項については、本ガイドラインでは取り上げず、他のガイドラインを参照すること。
7. 本ガイドラインの構成等は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医薬品・医薬部外品GMP省令との整合を図ること。

* 医薬品・医薬部外品GMP省令は製造販売承認の要件として法的な強制力を与えられており、また、製造品目の特性や種類、製造所の規模等に係わらず多様な事業者等に等しく適用される適否の判定基準であることから、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。

医薬品製剤GMPガイドラインの特徴

このような策定方針の下で研究を実施した結果、本ガイドラインは次のような特徴を有するものとなっている。

1. 本ガイドラインは、医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される全ての医薬品製剤を対象としていること。結果として、本ガイドライン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. 本ガイドラインには、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、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」（平成16年厚生労働省令第136号）（以下「GQP省令」という。）等において実施され得る事項等も含まれていること。

ちなみに、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、製造所の自律したGMPシステムの構築という観点から、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

3. 本ガイドラインには、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、その指針を示そうとの意図からこれを取り入れていること。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、本ガイドライン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。

医薬品製剤GMPガイドラインとQ7Aとの関連

本ガイドライン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、本ガイドラインに採用できる事項
- 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ラインに適用できない事項
- ③ Q7Aには規定がないが、本ガイドライン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、我が国の医薬品・医薬部外品GMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

なお、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するにあたり、Q7A全般に対して次の対応を行った。

- ・ Q7A各条における「中間体」と「原薬」を、それぞれ原則として「中間製品」ならびに「製品」と読み替えた。ただし、医薬品・医薬部外品GMP省令では製品の概念に中間製品を含むことから（第2条第1項）、特に中間製品を明示すべき場合以外は、中間製品と製品を区別せず「製品」と表記した。また、「原薬」を「医薬品」又は「製剤」とする等、文脈に応じた対応を行った。
- ・ Q7Aでは、同一の要求内容が複数の章文に分散して記載されていることがある。本ガイドラインでは、同一の要求内容は可能な限り主たる章文1箇所に集約するように努め

- た。
- ・ Q7A各条に記載された事例のうち、原薬に特化したものについては必要に応じて製剤の事例に置き換えた。
 - ・ Q7A (ICH Q7A の日本語訳) の文言については必ずしも達意とは言えない箇所があるが、意図を明確にするための補足や改変が必要な場合を除き、Q7A由来の文言の変更は行わなかった。

参考文献

小山靖人・檜山行雄, 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,
PHARM TECH JAPAN, 19, 1343-1354, 1533-1543 (2003)

緒言

平成17年4月から施行される改正薬事法に伴い改正、公布された医薬品・医薬部外品GMP省令及び薬局等構造設備規則（昭和36年厚生省令第2号）（以下「構造設備規則」という。）が、製造所における製造管理及び品質管理に係る法的要求事項、すなわち不適合があった場合においては改善命令等の強制的措置が伴いうる、遵守すべき必要最低限の基準である。他方、実際の医薬品の製造管理及び品質管理は、かかる法的要求事項の遵守のみにとどまることなく、Q7A、欧米等における基準及びガイダンスにみられる要求事項等、その他知見や技術の進展に伴い国際的に共通認識が形成されつつある管理手法を自主的かつ積極的に取り入れ、継続的な改善に向けて一層の努力が図られるべきである。

この「医薬品製剤GMPガイドライン」は、かかる努力を支援する観点から、医薬品製剤に係る製品の製造管理及び品質管理の一般的事項（無菌医薬品、生物由来医薬品等の特定の医薬品に係る製品に限られるものを除く。）に関し、医薬品・医薬部外品GMP省令及び構造設備規則（並びにGQP省令）における要求事項に関連するが法的に要求される程度のものではないもの又は要求事項として明示されていないものであって、現時点の知見等に照らし自主的に取り組むことが望まれる管理の方途を可能な限り具体的に示すことを目的として作成された。さらに、知見や技術の進展著しい本分野において、ガイドラインという形式によることにより、将来の見直しのニーズについてより柔軟性をもって対処することを可能とするものである。

医薬品製剤GMPガイドラインの構成等

本ガイドラインは「I 本文」及び「II 解説」の2部構成としている。「II 解説」においては、ガイドライン本文の根拠又は留意点、あるいはこのガイドラインの作成に当たって参考にしたQ7Aと関係等につき説明を行っている。

目次

| | I 本文頁 | II 解説頁 |
|-------------------------------|-------|--------|
| 1 序文 | 8 | 40 |
| 2 品質管理監督システム | 8 | 40 |
| 3 職員 | 11 | 46 |
| 4 構造設備 | 12 | 47 |
| 5 工程装置 | 15 | 48 |
| 6 文書化及び記録 | 18 | 49 |
| 7 原料及び資材の管理 | 21 | 52 |
| 8 製造及び工程内管理 | 24 | 53 |
| 9 包装及び表示 | 27 | 55 |
| 10 保管及び製造所からの出荷 | 28 | 56 |
| 11 試験検査室管理 | 29 | 56 |
| 12 バリデーション | 31 | 56 |
| 13 変更管理（医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関係） | 36 | 59 |
| 14 不適合製品及び再加工 | 37 | 60 |
| 15 品質情報 | 38 | 62 |
| 16 回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係） | 38 | 62 |

Ⅰ 医薬品製剤GMPガイドライン 本文

1 序文

1.1 目的

このガイドラインは、医薬品製剤に係る製品の製造管理及び品質管理の一般的事項（無菌医薬品、生物由来医薬品等の特定の医薬品に係る製品に限られるものを除く。）に関し、医薬品・医薬部外品GMP省令（及びGQP省令）における要求事項に関連するが法的に要求される程度のものではないもの又は要求事項として明示されていないものであって、現時点の知見等に照らし自主的に取り組むことが望まれる管理の方途を可能な限り具体的に示すことを目的としたものである。

したがって、このガイドラインは、医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される製剤に係る製品の製造管理及び品質管理を対象とするものである。

このガイドラインにおいて「生産」とは、原薬、原料及び資材の受入れ、製造、包装、表示、試験検査、保管、製造所からの出荷、その他製造所における製造管理及び品質管理に関連する作業のすべてをいう。このガイドラインにおいて「すること」とある項目については、同等レベルの製造管理又は品質管理のレベルを可能とする管理手法がある場合を除き、当該項目の適用を推奨することを意味するものである。

このガイドラインは、職員自身の安全衛生及び環境保護を目的とするものではない。

2 品質管理監督システム

2.1 原則

- 2.10 製造業者は、効果的な品質管理監督システムを確立し、それを文書化し、実施すること。品質管理監督システムの確立及び維持に当たっては、管理監督者及び製造に従事する職員が積極的に関与すべきものであること。
- 2.11 品質管理監督システムの構成要素には、医薬品の製造管理及び品質管理にに必要な業務、それを実現するための組織その他所要の資源が含まれていること。品質管理監督システムの確立に当たっては、品質に係るすべての業務を明確にし、文書化すること。
- 2.12 医薬品・医薬部外品GMP省令第4条第2項の規定により製造部門から独立した品質部門は、組織の規模及び構成により、複数の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。
- 2.13 品質に係るすべての業務は、それを実施した時点において記録を作成すること。
- 2.14 あらゆる設定手順からの逸脱は、いかなるものも記録し、その内容を明らかにすること。製品の品質への影響を完全には否定できない重大な逸脱については、遅くとも製造所からの出荷判定までに、医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項ハ

の規定に基づき品質部門が当該逸脱の評価の結果及び措置について確認すること。

- 2.15 医薬品・医薬部外品GMP第12条第1項の規定に基づく製造所からの出荷の可否のほか、原料、資材及び中間製品の次の工程での使用については、品質部門の評価が完了するまで、行わないこと。ただし、区分保管中の製品の製造所からの出荷、若しくは評価が未完了の原料及び中間製品の使用を許可する適切なシステムが存在する場合においては、この限りではない。

2.2 品質部門の責任

- 2.20 品質部門は、品質に係るすべての事項に関与すること。

- 2.21 品質部門は、品質に係るすべての文書を適切に照査し、確認し、又は承認すること。

- 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。

- 1) 製造所からの製品の出荷の可否の決定（以下「出荷判定」という。）のほか、中間製品を製造した企業の管理体制の範囲外で当該中間製品が使用される場合においては、当該中間製品が次の工程において使用されることについて評価を行い、その可否の決定を行うこと。
- 2) 原料、中間製品及び資材について、合否判定のための体制を確立すること。
- 3) 製造所からの製品の出荷判定に当たっては、該当するロットの重要工程に係るすべての製造指図書、製造記録及び試験検査室管理記録を照査すること。
- 4) 製造所からの製品の出荷判定に先立ち、重大な逸脱を調査し、解決されていることを確認すること。
- 5) 製品標準書、製造管理基準書、衛生管理基準書、すべての規格、及び製造指図書原本を承認すること。
- 6) 製品の品質に影響を及ぼすすべての手順を承認すること。
- 7) 自己点検及び内部監査の結果を確認すること。
- 8) 原薬及び中間製品の供給者と品質面の契約事項を承認すること。
- 9) 製品の品質に影響する可能性のある変更内容を承認すること。
- 10) 医薬品・医薬部外品GMP第13条第1項第2号の規定に基づき報告されたバリデーションの計画及び結果を確認すること。
- 11) 重要な装置の保守及び校正のために効果的な仕組みが用いられていることを確認すること。
- 12) 原料及び資材について、適切に試験検査を行うこと。
- 13) 必要な場合には、原薬・中間製品のリテスト日又は使用期限及び保管条件を裏付ける安定性データが存在することを確認すること。
- 14) 製品品質の照査を実施すること(第2.5章で規定)。
- 15) 教育訓練が実施されていることを確認すること。
- 16) 技術移転・変更管理など、製造販売業者と製造所との連携システムを構築し、維持管理すること。

2.3 製造部門の責任

製造部門の責任は、文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。

- 1) 医薬品・医薬部外品GMP第10条第1号の製造指図書の作成は、製品標準書、製造管理基準書及び衛生管理基準書に従って製造指図書原本を作成し、これに基づくこと。この製造指図書を照査の上承認することとし、作成された製造指図書を配布すること。
- 2) すべてのロットの製造について、製造指図書及び記録を照査し、当該製造指図が完結し、記録が適正に作成され、署名又は捺印されていることを確認すること。
- 3) 製造時のすべての逸脱が医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項のあらかじめ指定した者に報告され、当該者により評価され、重大な逸脱が調査され、その結論が記録されていることを確認すること。
- 4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第6号の構造設備の清浄の確認には、必要に応じ当該構造設備について消毒及び滅菌がなされていることの確認を含めること。
- 5) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項のあらかじめ指定した者により作成されたバリデーションの計画及び報告書が品質部門に報告され、照査され、承認を受けていることを確認すること。
- 6) 製品、工程又は装置について変更しようとする内容を評価すること。
- 7) 設備及び装置が新規のものである場合、及び改修した場合であって、必要と認められるときは、当該設備及び装置の適格性を確認すること。

2.4 自己点検及び内部監査

- 2.40 医薬品に係る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自己点検及び内部監査を実施すること。ここでは、自己点検が製造所単位での作業であるのに対し、内部監査は製造所外の者を含めた監査チームによる製造業者全体に及ぶものをいう。なお、内部監査は、GQP省令等に係る確認により同等の確認が行われる場合には、それをもって代えることができる。
- 2.41 自己点検及び内部監査の結果並びにそれらの結果採られた是正措置について記録し、管理監督者の注意を喚起すること。合意された是正措置は、適切な時期に、かつ、有効な方法で完了すること。

2.5 製品品質の照査 (Product quality review)

- 2.50 品質部門は工程の恒常性の確認を目的として、定期的に製品の品質照査を実施すること。品質照査は、少なくとも年一回実施し、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。
 - 1) 原料及び資材の受入れ試験、工程内管理及び製品の試験検査のうち重要なものの結果の照査
 - 2) 設定した規格に適合しないすべてのロット又は管理単位の照査
 - 3) すべ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
 - 4) 工程又は分析法について実施したすべての変更の照査
 - 5) 安定性の監視測定 (モニタリング) 結果の照査
 - 6) 品質に関連するすべての返品、苦情及び回収の照査
 - 7) 是正措置の妥当性の照査
- 2.51 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。是正措置を必要とした場合においては、その理由を記録すること。合意さ