

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14～16 年度総合研究報告書

主任研究者 檜山 行雄

平成17年(2005) 4月

目 次

総合研究報告書 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

刊行物 一覧

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（H16-医薬-59）

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 檜山 行雄

医薬品の品質の確保は、GMP 省令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るため、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、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。14年度の品質システムについての検討、海外行政・企業からの聞き取り調査、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、技術移転、及び試験室管理、それぞれのガイドライン案を作成した。16年度にはこれらの案に対するパブリックコメントを参考にし、また新GMP省令との整合をとりながら、医薬品製剤GMP、技術移転および試験検査室管理のガイドラインを作成した。医薬品製剤GMPガイドラインは品質マネジメント体制のもとで、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。製造販売承認制度下において重要性が増す技術移転における情報とその伝達ルートに対しての推奨事項をまとめた技術移転ガイドライン、並びに試験検査室の一般的管理要件、規格外れ値・再試験、市販後安定性の担保、試験法の検証を示す試験検査室管理ガイドラインは医薬品製剤GMPガイドラインを補完する。これらの我が国初めてのGMPガイドラインは、主に企業活動の指針と活用されることが期待されるが、一方でGMP関連の医薬監視行政のよりどころともなる。又、日本のGMPガイドラインを示すことにより、医薬品規制の国際調和の基礎となり、製造国に拘わらず、我が国に流通する医薬品に対し、より高度な品質保証が達成されるものと期待される。

医薬品添加剤は医薬品に不可欠な物質であり、その品質の確保は重要である。特に天然素材を原料に持つものは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。問題視されている原材料由来の品質問題、BSE (TSE)、GMO、アレルギー等の問題を中心に原材料の品質対策がどのようになされているかを把握するために実態調査を14年度にアンケートにより実施した。アンケートの結果から、添加剤メーカーではBSE、GMOおよびアレルギーについては証明書で対応、異物対策については、供給元と個別に締結した品質規格の運用、工程内ろ過・節過などによる除去、品質変動については、原料ソース・ルートの特特定化などで対応していることがわかった。BSE、GMO、アレルギー、品質変動について各対策の詳細内容に関しては聞き取りによる詳細調査を15年度に実施した。この調査から、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。

一次ページに続くー

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、「GMP ハード」は最低限の遵守事項につき原則的な考え方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」への適合を円滑、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13年度には厚生労働科学研究「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」が作成した。ひきつづいて医薬品製剤の製造工場についての「GMP ハード」および「ガイドライン」に適合するための指針を、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。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」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、医薬品工場の構造設備構築の際に、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多く、これら法規類の検索し易いデータベースも作成した。

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

のが実状である。そこで原材料について、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を行った。さらに、加工用原料について、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の研究を行った。

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。

また、医薬品添加剤の中には天然素材を原料に持つものが多く、その加工度は必ずしも高くはない。添加剤の品質を確保するには決められた製造法を管理する製造工場の GMP 管理のみでは不十分であり、出発原料の品質まで遡らざるを得ない

医薬品製造工場の構造設備構築に関しては、「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（日・米・EU 医薬品規制調和国際会議）で合意された、「原薬 GMP ガイドライン」（「ガイドライン」又は Q7A）（参考文献 1）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。

「GMP ハード」は最低限の遵守事項につき原則的な考え方を示したものであり、また「Q7A」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、解釈の余地が大きく、「GMP ハード」および「ガイドライン」への適合を円滑、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、「物理的・物理化学的」な加工を主工程とする医薬品製剤の製造工場についての「GMP ハード」および「ガイドライン」に適合するための指針を作成することとした。

また、内外の「GMP ハード」関連法規や公的な規格等を検索し易いデータベースを本指針の付属資料として作成することとした。

B. 研究方法

医薬品 GMP のガイドラインの作成は 14 年度において品質システムについての検討、海外行政・企業からの聞き取り調査、及び法制体系と製造実務の両面から GMP についての考察を行いどのような領域・詳細さのガイドラインを作成すべきかを議論した。15 年度には医薬品製剤 GMP、技術移転、試験室管理のガイドライン案を作成した。16 年度には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、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でき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なった上で、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。
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。

医薬品添加剤の原料の品質保証においては、製造上のGMP管理のみでは品質確保が難しいと思われる製品、つまり天然物由来の製品に焦点を当てて原材料まで遡った品質確保の方法について検討を加えた。その中で問題視され、既にかんがりの対策が取られている原料由来の品質問題、BSE (TSE)、GMO (genetically modified organism)、アレルギー等の問題を中心に原材料品質対策がどのようになされているか把握するために実態把握のためのアンケートを実施した。

また原材料に起因するリスクはその基原と原材料の加工度によって異なるためアンケート結果を考察し、想定されるリスクの内容を確認するため、代表的な企業への聞き取り調査を実施した。

対象は、BSE問題で関心の高い畜産製品原料、GMO等に問題を持つ原料としてのでんぷん原料、そして海外栽培原料の代表としての油脂料を選んだ。また医薬品添加剤原料の品質確保の方法、原料情報伝達手段としての原料調査票の可能性について検討した。

「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・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」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

14年度に行った品質システムに関する検討では“品質保証システムを明文化し、運用することにより、恒常的に扱う医薬品に係わる全ての品質を管理できることを約束する”ことなどを含め55項目の要件を抽出した。薬事法体系の調査では、法体系をわかりやすくまとめること、品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者・製造管理責任者、逸脱管理、変更管理、製品品質の照査、自己点検・内部監査、および教育訓練が最重要課題と結論した。技術移転の解析からは、開発根拠データを“開発レポート”にまとめること、設計段階の医薬品の機能と品質を保証できる規格設定、開発部門の技術移転への関与の重要性を示した。品質試験室管理の議論では、逸脱対処、データのトレーサビリティ、市販後安定性確保など重要11項目の提言をした。

医薬品製剤GMP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。

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（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

15年度の試験室管理ガイドライン案作成にあたって、14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・充実の必要な点を挙げた。

16年度に完成させた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。

医薬品添加物原料のそれぞれの品質確保への対応としては

(1) 原料のアレルゲン、BSE、GMO対策

① 原料供給元の発行する証明、原産地証明、原料の特定等で対応している。

証明書は、企業発行の証明から政府等公的機関発行のものまでである。

② 証明書の発行システム／信頼性には若干バラツキがありそうである。

(2) 原料の異物対策

① 供給元と個別に締結した品質規格の運用、工程ろ過・篩過等による除去、供給元の査察管理等で対応している。

② 個別の製品での問題が多く、医薬品メーカーの関心は高いと思われるが製品毎の各論になるので今回の調査からは外すこととした。

(3) 品質変動

① 品質変動は天然系で問題となっている。

② 天然物の品質変動を小さくする目的で大規模サイロによる巨大ロット管理がなされている。

1年を通じて同一原料ロットが使用できるメリットはあるが貯蔵に伴う品質変動が出る可能性もある。

- ③ 医薬品添加剤には多くの種類があり、原料も広範にわたっている。昨今のTSE問題に始まり、アレルゲン問題、GMO問題、残留農薬問題など懸念材料は多い。しかしながら実際に今回調査した限りでは医薬品添加剤原料の安全性保証はなされていることがわかった。
 - ④ 個別の品質規格等は異物対策と同様であるが、原料ソース特定、ルート特定等に対応しているケースもある。
- (4) 医薬品添加剤原料の品質確保の方法について

- ①天然毒素対策（微生物汚染含む）
対策立案には原料情報入手が鍵を握る。
- ②TSE（BSE）対策
国の基準があり管理システムも完備されている。
- ③残留農薬対策
食品の管理システムがありこれを適用
- ④工程内で発生する不純物対策
GMP管理もしくはISO、HACCP等、品質管理システム適用により可能であると思われる。

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」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た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・品質の検証についても解説している。

付属資料

本指針の付属資料として、「GMP ハード」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

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考える。

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、管理上の推奨事項と、技術的な推奨事項を示した試験検査室管理ガイドラインをまとめた。

日本の GMP ガイドラインと示すことにより、医薬品規制の国際調和の基礎となり、製造国に拘わらず、我が国に流通する医薬品に対し、より高度な品質保証が達成されるものと期待される。

医薬品添加剤の原料に関する研究では

- (1) 添加剤製造企業の中では既に BSE、GMO、アレルギーの対策が取られているが、各対策の詳細内容に関してはアンケートからは十分な把握ができなかった。
- (2) 詳細調査結果から、BSE の EDQM の取得にしても、GMO の IP (Identity Preserved Handling) ハンドリングにしても、これらのシステムが運用できるのは限られた企業、国であって、その他多くの企業や国では上記システムな未完成である。また、原

料調達コントロールが可能な企業やグループも全体の添加剤供給からすれば一部に過ぎない可能性がある。今後これらの実態を調査研究し、中小規模企業をも含めた品質保証システムの可能性につき検討したい。

(3) 個別課題について

①加工度が低い医薬品添加剤

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等が重要である。

②TSE対策

TSEなどの重大問題については国の管理基準が完備している。安全性確保はこの基準を適用すれば良い。

③食品系原料の安全品質確保

原料が食品の場合、食品の安全管理システムの適用が可能である。

④原料情報収集の必要性

各種管理システムの適用のためには原料情報収集が不可欠である。

⑤原料調査票の可能性

原料情報手段として「原料調査票」は有効であると思われる。

⑥原料調査票の標準化と効果

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になる。この結果として医薬品添加剤の品質確保と品質向上に寄与すると思われる。

「内服固形製剤工場のGMPハード対応に関する指針」の作成においては

- 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、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、「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られていた「ハードのバリデーション」が、「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で無料で公開されている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

改正される 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。医薬品製剤 GMP ガイドラインは我が国初の GMP ガイドラインとして、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国際的な指針となると期待される。技術移転および試験検査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。日本の GMP ガイドラインと示すことにより、医薬品規制の国際調和の基礎となり、製造国に拘わらず、我が国に流通する医薬品に対し、より高度な品質保証が達成されるものと期待される。

医薬品添加剤の原料に関する研究においては

(1) 聞き取り詳細調査結果

BSEの対象にゼラチン、GMO対象に澱粉系原料使用製品、等を選択し、有力企業に対し聞き取り調査を実施した。現在世の中で関心が深い BSE (TSE)・GMOに関しては安全性保証システムがある。

- ① BSEに関してはEDQMがありこれが製品の信頼性を保証していることがわかった。
- ② GMOに関してはIPハンドリングシステムがありこれが信頼性を保証している。

- ③ 加工度の高い製品は工場における品質制御が可能でGMP, HACCP, ISOなどの品質管理システムの導入によりリスクは大きく軽減できることがわかった。
- ④ 製造企業における対応策の聞き取り調査の結果、昨今のTSEに始まり、アレルギー、GMO、残留農薬問題など懸念材料は多いが今回調査した範囲では医薬品添加剤の安全性保証はなされていることがわかった。天然毒素、TSE (BSE), 残留農薬等各対策についてまとめた。

(2) 今後への展望

- ① JP収載医薬品添加剤の加工度を横軸に基原を縦軸にしたマトリックスを作り、これにあてはめると若干の例外を除き分類の汎用性が証明できた。
- ② 更なる医薬品添加剤原料の品質確保のために原料調査票を標準化することでデータの共通化が可能となるため標準的な原料調査票を作成した。

「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

医薬品製造工場の構造設備の GMP 対応、すなわち「GMP ハード」および「ガイドライン」への適合に関する「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「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。同時に、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や対応不足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

- 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
- 3) Yukio Hiyama, “Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations”, *Industrial Pharmacy, Issue 2, 19-20 (2004)*
- 4) 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)
- 5) 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 ー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ー, *PHARMA TECH JAPAN*, 20, 51-58 (2004)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	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	1343-1354	2003
Yukio Hiyama	Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations	Industrial Pharmacy	Issue 2	19-20	2004
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
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 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	PHARMA TECH JAPAN	20	51-58	2004

Study of



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(1)

薬事法改正とGMPの グローバル化に対応して

Prospective View of GMP Based on the
Quality Assurance System Structure - Managing Revision of the
Pharmaceutical Affairs Law and Globalization of GMP

日本イーライリリー株式会社 医薬開発研究所 品質保証・品質管理¹⁾
国立医薬品食品衛生研究所 薬品部²⁾

小山靖人¹⁾, 檜山行雄²⁾

YASUTO KOYAMA¹⁾, YUKIO HIYAMA²⁾

Quality Assurance/Quality Control, Pharmaceutical Development Laboratories,

Eli Lilly Japan K. K.¹⁾

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences²⁾

はじめに

わが国で流通する医薬品にかかわる品質保証システムのあるべき姿を構築することを目的として、平成14年度から3カ年の計画で檜山行雄(国立医薬品食品衛生研究所)を主任研究者とする厚生労働科学研究(H14-医薬-04)「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」が開始された。

初年度にあたる昨年度は、改正薬事法の施行を前提に現在のGMPの課題を取り込み、欧米との相互GMP査察にも耐えうるGMPを提言することを研究目標とした。研究にあたっては、個別専門分野ごとに次の4班が編成

され、品質保証の原理原則に基づいた研究が実施された¹⁾(括弧内は座長、敬称略)。

A班：品質保証システム(参天製薬・西畑利明)
B班：薬事法制とガイドライン
(藤沢薬品工業*・小山靖人)
C班：技術移管(国立医薬品食品衛生研究所・森川馨)
D班：試験室管理(埼玉県衛生研究所・只木晋一)
*研究開始時在職

われわれの研究班(B班、メンバーを表1に示す)では製造所における品質保証システムに関するGMP上の課



表1 研究班メンバー

小山靖人, 座長(藤沢薬品工業, 現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), 片山博仁(藤沢薬品工業)
 紀井良明(メルシャン), 寺本正己(大阪府庁)
 道野浩志(田辺製薬), 原芳明(ザルトリウス)
 柳原義彦(大阪府庁)

題と問題点を考察し, 重要事項として以下の項目を抽出した。

- ①薬事法制の体系
- ②品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者の位置付け
- ③製造管理責任者の位置付け
- ④逸脱管理
- ⑤変更管理
- ⑥製品品質の照査
- ⑦自己点検と内部監査
- ⑧教育訓練

当研究班では, これらの課題と問題点に対し, 進展するGMPのグローバル化をも視野に入れるため, CGMP, EU GMP, WHO GMP, ICH Q7Aを参照しながら研究を実施し, その結果を提言とその根拠としてまとめた。提言には関連した補足事項や反対意見も必要に応じて併記し, わが国のGMPの現状を把握できるように努めた。

当研究の結果は, これからのGMPのあり方を考察する際の1つの考え方として, 品質保証やGMP関係の業務に携わる方々と広く共有したく, 次節以後にその提言を掲載する。

ところで, 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が考えられる。

- 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

GMPの課題や問題点を検討するにあたり, どういうモデルを想定するかということで視点が異なる場合がある。このため, 当班では製造所が受託製造の専門業者である場合(③)を前提とした。これは製造所の品質保証システムを考察する際, 製造販売業者である同一会社の本

社部門や親会社の管理に依存しない, 自立した品質保証システムの構築が基本であるべきと考えたからである。

また, 改正薬事法では最終的な製造責任が製造販売業者にあることから, 品質保証に関して製造販売業者から製造所への一方向の管理が強調される側面がある。しかし, モデル③のケースでは品質保証の実現のための組織や手法が製造販売業者と製造所とは異なる場合も考えられ, 製造所には自立した品質保証システムが必要であるゆえんである。

1. 薬事法制の体系

(1) 提言の主旨

提言1: 薬局等構造設備規則(S36省令第2号, 改正H6省令第4号)のうち, 医薬品の製造所に係る事項をGMPに統合する。

提言2: GMPに関連する通知を事項ごとに統合・整理し, 一連のGMP関係通知集(付属書: Annex)として管理し, その位置づけを明確化する。

併せて, 日局参考情報中, GMPの運用に関する事項についても, 付属書の一部と見なされることを示す。

また今後, 新たに発出されるGMP関係通知についても, 付属書の追加・改訂として取り扱うことが望まれる。

現行の通知等の整理を試みると, 次の通りとなる。

付属書1. 日局14参考情報のうち, 無菌製剤の製造に関する次の項目

5. 最終滅菌医薬品の無菌性保証
6. 最終滅菌法及び滅菌指標体
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法

付属書2. 生物学的製剤等GMP(H9薬発第506号, H9薬監第73号)

付属書3. 治験薬GMP(H9薬発第480号)

付属書4. 原薬GMPのガイドライン(H13医薬発第1200号)

付属書5. バリアーシオン基準(H7薬発第158号)

付属書6. Q&A等, 各種GMP関連の通知集

表 2-1 GMP省令関連の通知一覧表

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	薬発第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 2-2 GMP省令関連の通知一覧表

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	旧GMP省令	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。

(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 2-1 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)を表 2-2 に示した。

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。

2. 品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者の位置付け

(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
- －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および報告の承認
- －苦情・回収の対応
- －自己点検
- －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) 現状と課題・問題点

以下に現状と課題・問題点を示す。

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、結果を判定するとともに、その結果を製造管理者およ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。したがって、品質部門の業務が試験検査に限定されるように理解されるおそれがある。

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。なお、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、およ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。

いうまでもなく、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多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。

(3) 提言とその根拠

提言ごとにその根拠を以下に示す。

提言1：

品質保証に係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付けられる。

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