



くことで、出荷判定を製造所の状況に応じた(複数の)実務責任者が行えるフレキシブルな責任体制を可能とする。

製造管理者は製造と品質を統括するSupervisor的な役割を担う。製造管理者から出荷判定の権限を除いたため、製造管理者は製造所個別の状況に応じて任命できることになる。例えば、品質部門の長、品質保証組織の長、品質部門長のスタッフ、あるいは工場長、等々。

提言3:

現行GMP省令では「品質管理に係る部門の責任者として品質管理責任者を置かなければならない」とされている。したがって、品質管理責任者=品質部門の長、と見なされる。かつ、品質管理責任者の主な業務は試験検査の実施とその結果報告に集約されている。

しかし、品質部門に品質保証機能を追加したことにより、現行の品質管理責任者の業務と品質部門の長の業務に乖離が生ずることになる。したがって、品質部門の新たな概念とGMP省令の整合を図るため、省令第8条における「品質管理責任者の業務」を「品質部門の業務」とする。

最終の出荷判定者の規定については、各国GMPにより以下のように異なる。

なお、海外GMPにおける品質部門に関する規定の対照表を表4に示した。

有資格者(GMP省令, EU GMP)
判定者の特定(ICH Q7A)
品質部門(CGMP, EU GMP, ICH Q7A)

表4 品質部門(出荷判定)に関する規定の比較

ICH Q7A	EU GMP	CGMP	WHO GMP	GMP省令
2. 品質マネジメント 2.1 原則 2.13 品質部門は製造部門から独立し、品質保証(QA)および品質管理(QC)の責任を果たすこと。なお、品質部門は、組織の規模および構成により、別々のQA部門およびQC部門の形態をとる場合があり、また、個人またはグループの形態をとる場合がある。	第1章 品質マネジメント 品質管理(QC) 1.4 製品が販売許可の要件に適合したものであることを有資格者が証明する前に、製品バッチを販売用または供給用として出荷してはならない。	211.22 品質管理部門の責務 (a)すべての原料、容器、栓、中間製品、包装材料、表示材料および製品の適否を行う責務と権限を有し、さらにエラーが発生していなかったこと、またはエラーが発生していたとしても、それらが十分調査されていたことを保証するため、製造記録を照査する権限を有する品質管理部門を設置しなければならない。 (b)原料、容器、栓、包装材料、中間製品および製品の試験と適(または不適)判定のための適切な試験施設については、品質管理部門で使用できるようになっていないなければならない。 (c)品質管理部門は、製品の本質(identity)、力価、品質および純度に影響を及ぼすすべての手順または規格の認否に関する責務を有していないなければならない。	3. 品質管理 3.1(抜粋) 品質管理はGMPの中の…出荷承認のシステムが関係する。品質管理は試験検査室での作業に限られるものではなく、製品の品質に係わるすべての判断に関与してなければならない。 3.2(抜粋) 品質管理部門は製造部門から独立していることが肝要である。品質管理部門はその他の部門からも独立しており、適切な資格と経験を有し、責任者の監督下であり、1つ以上の試験室を利用できるようになっていないなければならない。 品質管理の基本要件(抜粋) a)…また、適宜GMPの目的に叶っていることを確認するための環境条件のモニタリングに関し、適切な施設、養育訓練を受けた従業員および承認時の手順書を配置しなければならない。 f)…製品の評価にあたっては、関連する製造文書のチェック、定められた手順からの逸脱についての評価が行われていなければならない。	品質管理 出荷判定につき製造記録関連の照査について具体的な記載なし
2.14 中間体・原薬の出荷判定者を特定すること。				

(次頁へ続く)

(d)品質管理部門に適用される責務と手順は、文書化しておく必要があり、そのような文書化された手順を遵守しなければならない。

最終製品の評価には、製造条件、工程内検査の結果、製造(包装を含む)文書、最終製品の規格適合性および最終包装の検査等すべての関連項目が含まれていること。

2.2 品質部門の責任

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。
(抜粋)

1. すべての原薬の出荷判定。
3. 原薬を出荷配送する前に、該当するロットの重要工程に係るすべての製造指図・記録および試験室管理記録を照査すること。
4. 重大な逸脱が、調査し、解決されていることを確認すること。

6. 文書化および記録

6.7 ロット製造指図・記録の照査

6.7.1

重要工程についてのロットの製造指図・記録および試験室管理記録は、当該ロットの使用または出荷の前に品質部門により照査し、承認されていること。なお、重要でない工程の製造指図・記録および試験室管理記録については、品質部門により承認された手順に従い、資格のある製造部門の者またはそれ以外の部署の者により照査する場合がある。

6.7.2

すべての逸脱、原因調査および規格外試験結果報告書については、ロットが出荷される前に、ロット記録の一部として照査すること。

8. 製造および工程内管理

8.3 工程内検体採取および管理

8.3.2

重要な工程内管理(および重要工程のモニタリング)に係わる事項については、管理事項および管理方法を含め、文書化し、品質部門による承認を受けること。

第2章 従業員
キーパーソン

2.6 品質管理部門の長の責任

バッチ記録を評価する。すべての必要な試験が確実に実施されていることを確認する。

2.7 生産および品質部門の長の共有または共同の責任
製造環境のモニターと管理
第6章 品質管理
一般事項

6.3 最終製品の評価検討は、製造条件、工程試験の結果、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すべての関連要因に及ぶ。

211.192 製造記録の照査(抜粋)

包装作業および表示作業に関する記録を含むすべての製品の製造および管理に関する記録については、品質管理部門が照査および承認して、バッチの出荷許可または出荷配送に先立ち、すべて設定され、承認された手順書に従っているかどうかを決定しなければならない。説明されていない差異(マスターバッチに設定された最大および最小の理論収率から逸脱するものを含め)またはあるバッチか、そのバッチに使用した原料のいずれかが規格不適合であれば、そのバッチが既に出荷配送されていようとなかろうと、徹底的に調査しなければならない。

(4) 付言—提言に対する反対意見/GMP 3 役の意義

製造管理者と品質管理責任者および製造管理責任者はGMP 3 役と通称される。本提言ではGMP 3 役のうち、製造管理者については権限の縮小、品質および製造管理責任者についてはそれらの責任の品質および製造部門への移管を勧奨している(製造管理責任者の位置付けは次項で論じる)。

現行GMP省令ではGMP 3 役が法的要件であることから、十分に責任を負える役職・人材をGMP 3 役に充てている製造所も少なくなく、品質マネジメントの観点では品質保証上の要職に法的要件たる3 役を置く重要性は大きい。

他方、法的要件であるがゆえにこれらの役職者が高い責任感を有することも多い。

製造管理者の権限を縮小し、品質および製造管理責任者をなくすことによって、製造にかかわるGMPのレベルが低下しないよう、個々の製造所(企業)はそれぞれに応じた品質保証体制を構築する責任がある。

3. 製造管理責任者の位置付け

(1) 提言の主旨

提言：GMP省令第6条における「製造管理責任者の業務」を「製造部門の業務」とする。

(2) 現状

現行GMP省令では「製造管理に係る部門の責任者として製造管理責任者を置かなければならない」とされている。したがって、製造管理責任者=製造部門(または製造ライン)の長、と見なされ、この者が省令に掲げられた業務を自ら行い、または業務の内容に応じてあらかじめ指定した者にそれを行わせる(第6条)。

(3) 課題と問題点

大規模な製造所では、部門(ライン)の長がGMP省令で製造管理責任者の業務として定めるすべての事項について責任を持って把握することが困難な場合がある。また、複数のラインに複数の製造管理責任者を任命するケースでは、製造所内の構造設備や製造支援システムの管理範囲に重複が生じ、責任範囲が不明瞭となる可能性がある。

一方、組織運営上の都合から製造管理責任者には名目的に職制上の下級者が任命され、本来期待される権限と責任を実際には果たせない場合もあると思われる。

このような事例は、製造管理責任者が法的要件であるにもかかわらず、製造管理責任者である製造部門の長または製造ラインの長が、その責任要件を果たせないという現実のあることを示している。

(4) 提言とその根拠等

製造管理責任者にかかわる前項の問題を解消するためには、製造管理責任者を置かず、製造部門の長が製造の責任をとる体制とした方がよいと考えられる。この場合、現在製造管理責任者個人の責任とされる業務は製造部門の組織で対応することが可能となり、製造所はその個別の事情に応じた責任体制をフレキシブルに構築できることになる。

GMP省令で製造管理責任者の業務とされるものは次の4項に要約される。

医薬品から廃溶剤まで プラント・プロ集団!

ウォールウェッター®システムを利用したプラントは 関西化学機械のオリジナルです!

- 回分溶媒回収プラント……時間短縮、製品改良
- 回分蒸留プラント……時間短縮、良い製品、回収率の向上
- 反応プラント……少量から運転可、大は小をかねる
- 脱ガスプラント……簡易流下膜蒸発に、大型に対応
- 晶析プラント……平均結晶径を大きく、晶析時間の短縮
- GMP対応プラント……桶型ウォールウェッターで洗浄が楽に、確実に
- ガラスライニング製も販売

有効伝熱面積が常に最大

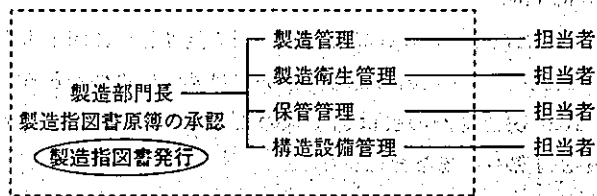
化学工学会 分離技術会 技術賞受賞!

US. Pat. 6341889
その他

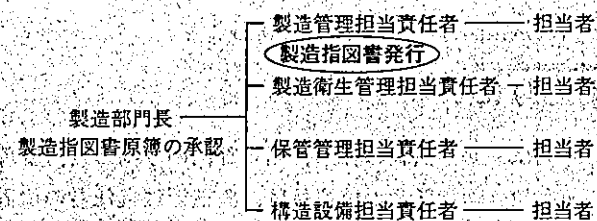
新しい技術に挑戦するエンジニアリングメーカー
関西化学機械製作株式会社
http://www.kce.co.jp e-mail:technical@kce.co.jp

*お問い合わせはエンジニアリング事業部まで…
本社・工場 〒660-0053 兵庫県尼崎市南七松町2丁目9番7号 TEL (06) 6419-7121
FAX (06) 6419-7126

DM資料請求カードNo.10



事例1 (製造部門長は現行GMP省令の製造管理責任者に相当)



事例2 (現行GMP省令の製造管理責任者の任務を各担当責任者が分担)

図1 製造部門の責任体制

- ①製造管理
- ②製造衛生管理
- ③保管管理

④構造設備管理

このうち、「①製造管理」は、製造指図書の発行とそれに従う医薬品の製造およびロット管理に集約される。特に製造指図書原簿 (Master manufacturing instruction) の承認とロットごとに製造指図書を発行する責任の所在が製造部門の責任体制を考える上でポイントである。GMP省令では(ロットごとの)製造指図書の発行は製造管理責任者の業務とされており、少なくともこの業務は製造管理責任者自らが行うべきであり、下位の者に権限委譲できない業務として運用されている。

なお、製造指図書原簿の最終的な承認は品質部門の長が行うべきことと考えるが、本項では製造部門内の責任を議論の対象としている。

当提言に従い、製造所の採りうる責任体制の事例を添付の図1に示した。

事例1は、部門長が製造指図書原簿を承認し、かつ製造指図書を発行して業務のすべてに責任を負う例であり、ここでの部門長はGMP省令における製造管理責任者に対応する。

STC

Stability Testing Center

安定性試験のナガノ科学です。

医薬品安定性試験技術開発センター (STC)

【オペレーション】

- ▶ 医薬品安定性試験集中管理システムの開発
FDA 21 CFR Part11対応ソフトウェアの開発、コンサルティング。
- ▶ バリデーション・プロトコルデザイン
お客様に最適なバリデーションをデザインします。
- ▶ 医薬品光安定性試験装置の開発
光安定性試験ガイドラインに対応しつつ、グローバルな視点から最適な試験装置を常に追求します。



千里ライフサイエンスセンター1F



医薬品安定性試験専門のトータルサポート企業

株式会社 **ナガノ科学機械製作所**

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2 TEL:06-6836-2651 FAX:06-6836-2652 URL: <http://www.naganoscience.co.jp>

事例2では、部門長は製造指図書原簿の承認を行うが、ロットごとの製造指図書については責任業務を下位の責任者に権限委譲し、製造管理担当の責任者が発行する。この形態は現行GMP省令では実施できない体制である。このように、製造所の事情に応じた責任体制のフレキシブルな構築が可能となることが、当提言の特長である。

なお、以下のように海外のGMPではいずれも製造は製造部門の長が責任をとる体制となっており、製造管理責任者に対応する役職の規定はない。

CGMP :

211.100 該当する組織部門は、いかなる変更をも含めたこれら(生産および工程管理)に関する文書化された手順を立案し、照査し、承認しなければならない。

EU GMP :

2.5 製造部門の長は通常次のような責任を有する(製造指図書の承認など)。

2.7 製造部門および品質管理部門の長は品質に関する責任を分担し、またある部分については共同の責任を負う。

WHO GMP :

10.8 製造部門および品質管理部門の長は品質に関する責任を分担し、またある部分については共同の責任を負う。

10.9 製造部門の長は通常次のような責任を有する(製造指図書の承認など)。

ICH Q7A :

2.3 製造部門の責任は、文書化され、かつ、以下の事項(製造指図書の発行など)を含むこと。

おわりに

今回は、薬事法制の体系、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、製造管理責任者の位置付けについての提言を紹介した。

次号では、逸脱管理、変更管理、製品品質の照査、自己点検と内部監査、教育訓練についての提言を示す。

引用文献

- 1) 檜山行雄, 西畑利明, 小山靖人, 森川馨, 只木晋一: 厚生労働科学研究(H14-医薬-04)医薬品の品質システムのあり方, 日本薬学会第123年会, 2003年3月, 長崎

ニューエア
USオートフロー CO₂ インキュベーター

培養試験器の理想を実現



- CO₂の高精度制御を約束する赤外線(IR)センサー
- クラス100のチャンバー内空気清浄度を保つHEPAフィルター
- サンプル収納量の大きなチャンバー内容量(188ℓ)

NU-4750D 985,000円
NU-4850D 1,195,000円 (ウォーターパン不要)

- 初期セットアップ後はオートランニング。
- ファジーロジック付のプログラミング可能な安全機能。
- 除菌システム採用。
- オートゼロキャリブレーション機能。
- ウォータージャケット方式。
- 迅速なCO₂及び湿度の回復。
- シンプル&イージー コントロールパネル。
- 2段階積みで設置スペースの問題を解消。

ニューエア-CO₂インキュベーター日本総代理店

INOX 東栄株式会社

本社/東京都中央区日本橋本町1-2-6(共同ビル本町7階) 〒103-0023
 TEL 03(5205)2861(代表) FAX 03(5205)2862
 営業所/大阪・名古屋・札幌 <http://www.labinox.co.jp>

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(2)

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

前号に引き続き、平成14年度厚生労働科学研究(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」¹⁾における、今後のGMPのあり方を課題とした私ども研究班の提言を紹介する。前号では、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、を論じた。

4. 逸脱管理

(1) 提言の主旨

提言：GMPに逸脱管理に係わる事項を付け加える。

(2) 現状

GMP省令には、逸脱処理に関する規定はない。

(3) 課題と問題点

製品品質に対して悪影響を及ぼすおそれがある逸脱処理が、GMP省令に規定されておらず、製薬会社の自主基準(自主基準にもなっていない場合もあると考える)となっている。また、逸脱に対する認識が低く、その逸脱行為/結果に対して適正な評価がなされていない場合も少なくないと考ええる。

(4) 提言とその根拠等

逸脱は、製品品質に対して悪影響を及ぼすおそれがあるため、医薬品品質の確保の観点から、逸脱処理に対す

表1 逸脱管理に関する規定の比較
逸脱管理：現行GMP省令には記載なし。

	CGMP	EU GMP	WHO GMP	ICH Q7A
対象	すべての逸脱	すべて(直接的な表現ではない)の逸脱	重大な逸脱	すべての逸脱
製造管理 対応	記録し、納得のいく説明	逸脱に対する承認(資格者による)	調査し、記録	記録し、内容を明らかに 重大な逸脱は、原因を調査、 結論を記録
品質管理部門の 関与	照査、承認	資格者は品質管理部門が 好ましい	評価	重大な逸脱が調査・解決 されていることの確認
品質管理 対象	すべて(直接的な表現ではない)の逸脱	なし	すべての逸脱	なし
品質管理 対応	記録し、納得のいく説明		記録され調査されている ことを示す記録を作成	

る管理システムが必要である。また、反面、逸脱は、製品品質やGMP管理体制の改善へと繋がる糸口になる可能性があるため、改善への糸口確保の観点からも逸脱処理は必要不可欠と考える。

提言の詳細：

- ①逸脱とは、定められた手順、基準から乖離したことを意味する。
- ②逸脱が発生した場合は、すべての逸脱を記録すること。
- ③製品品質への影響を完全に否定できない逸脱に関しては、製品が出荷される前までに、品質部門が製品品質への影響を評価し、その結論を出すこと。
- ④逸脱に対する原因追及が必要な場合は、その逸脱に係る事項の原因を究明し、製造管理または品質管理に関し、改善が必要な場合には所要の措置を講じること。
- ⑤逸脱に関するすべての記録は、品質部門の照査を受けること。

逸脱は、異常が発生していること(または、異常が発生している可能性があること)を意味しており、逸脱は製品品質へ影響を及ぼす可能性がある。したがって、逸脱に関する規定を設けて、不良医薬品を一切出荷させないシステムが必要である。さらに、逸脱の原因追求の結果、変更が必要な場合は、速やかに変更を行うことが必要である。

一方の側面として、逸脱は、製品品質やGMP管理体制の改善へと繋がる糸口になる可能性があるため、発生したすべての逸脱(逸脱の軽重・種類に拘らず)については記録(少なくとも、どのような逸脱を行ったかの記録)すべきと考える。また、逸脱が重大かどうかは、作業者

レベルでは判断がつかない場合があるため、責任者へ逸脱があったことを確実に報告するためにも、すべての逸脱は記録すべきと考える。

表1に逸脱管理に係わる海外GMPの比較を示した。

5. 変更管理

(1) 提言の主旨

提言1：GMPに変更管理に係わる事項を付け加える。

製造工程および試験検査を含む、すべての変更が対象である。

提言2：提言1に伴い、「変更管理のガイドライン」を作成する。

(2) 現状

GMP省令には、変更管理に関する規定はない。

(3) 課題と問題点

製品品質に対して悪影響を及ぼすおそれがある変更管理が、GMP省令に規定されておらず、製薬会社の自主基準(自主基準にもなっていない場合もあると考える)となっている。また、変更が日々、無意識に行われている場合も少なくないと考える。さらに、CTD制度導入により、本提言で述べている変更と承認申請事項の一部変更の線引きが困難になる可能性がある。

(4) 提言とその根拠等

手順・基準は、製品品質の確保の観点から根拠を持って設定されたものである。したがって、製品品質確保の観点から設定された手順・基準を変更することに対する

表2 変更管理に関する規定の比較
 変更管理：現行GMP省令には記載なし。

	CGMP	EU GMP	WHO GMP	ICH Q7A
製造管理 対象	すべての変更	製品の品質や工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある機械設備や原材料の変更、および製造工程の重大な変更	製品の品質や工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある機械設備や原材料の変更、および製造工程の重大な変更	中間体・原薬の製造および管理に影響を与えるおそれのあるすべての変更
品質管理部門の 対応	照査し、承認	バリデーションされること	バリデーションされること	記録、照査、承認
品質管理部門の 関与	照査し、承認	適切なバリデーションの実施の確認		承認
品質管理 対象	すべての変更	なし	なし	規格、分析法、装置の変更
品質管理 対応	照査し、承認			記録、照査、承認

是非を判断する管理システムが必要不可欠である。

以下に提言ごとの根拠を示す。

提言1：

- ①変更とは、定められた手順、基準を変更することを意味する。
- ②変更を行う場合は、あらかじめ品質部門は当該変更が製品品質へ及ぼす影響を評価し、変更の是非を決定すること。
- ③変更される場合は、当該変更が完全に実行されるため管理体制(手順書等の変更、教育訓練等)を確立すること。
- ④変更後の製品品質を評価し、変更により品質に問題がなかったことを確認すること。
- ⑤変更に関するすべての記録は、品質部門の照査を受けること。

変更は、製品品質へ影響を及ぼすおそれがあり、かつ手順・基準の変更を伴う。したがって、変更を承認する前までに、製品品質への影響を評価するための管理体制の確立が必要である。さらに、変更後は変更による製品品質への影響を評価し、変更が適切であったと判断されれば変更の実行を徹底させる管理体制の確立が必要である。

提言2：

わが国では変更に関する共通のコンセプトがないことから、変更に対する評価要件に共通の手法がなく、またそのGMP上の位置付けが明確でない。したがって、具体的なガイドラインがなければ運用上で混乱を招く可能性がある。

また、CTD制度導入により、申請書に詳細な製造方法を記載することが求められているため、当該変更が「GMP上の変更」と「申請書上の一部変更」のどちらに該当するかの判断が困難となる可能性があり、ここでもガイドラインが必要と考えられる。

なお、表2に変更管理に係わる海外GMPの比較を示した。

6. 製品品質の照査

(1) 提言の主旨

提言1：製品品質の照査の観点から、異常に対する照査に係わる事項をGMPに付け加える。

提言2：提言1に付随して、「製品品質の恒常性のための照査に関するガイドライン」を作成する。

(2) 現状

GMP省令には、製品品質の照査に関する規定はない。

(3) 課題と問題点

製品品質の照査が、GMP省令に規定されておらず、製薬会社の自主基準(自主基準にもなっていない場合もあると考える)となっている。

(4) 提言とその根拠等

逸脱、変更等は、発生事例ごとに評価・処理されていく。しかし、事例ごとの単発的な評価では、検出できない異常(以下、潜在異常)/リスクがある。潜在異常/リスクを積極的に検出し、検出された潜在異常/リスクを消



表3 製品品質の照査に関する規定の比較

ICH Q7A	CGMP
2. 品質マネジメント	Subpart J: 記録および報告
2.1 品質は原薬の生産に関係するすべての人々の責任であること。 2.2 製造業者は、効果的な品質マネジメント体制を確立し、それを文書化し、実施すること。なお、この品質マネジメント体制は、経営者および製造に従事する者が積極的に関与すべきものであること。 2.3 品質マネジメント体制には、組織構成、手順、工程、資源の他、原薬が目的とする規格に適合する信頼性を保証するために必要な活動が含まれていること。品質に係るすべての活動を明確に示し、文書化すること。	211.180 一般的要件 (e)このPartにより要求されている文書化された記録は製品規格または製造手順もしくは管理手順の変更の必要性を決定するため、少なくとも毎年各製品の品質基準を評価する際、ここに記載されたデータを利用できるように保管管理しなければならない。このような評価をするために、文書化された手順書を定め、遵守しなければならない。さらに、次の事項に関する規定を含めなければならない。 (1)適と判定されようと、不適と判定されようと多数の代表的なバッチの照査、および妥当な場合、そのバッチに関する記録の照査 (2)苦情、回収返品または救済品の照査、および各医薬品に対し、211.192に基づき行われる調査事項の照査
2.5 製品品質の照査 2.50 工程の恒常性の確認を目的として、定期的に原薬の品質照査を実施すること。品質照査は、通常、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。 重要な工程内管理および原薬の重要な試験結果の照査 設定した規格に適合しないすべてのロットの照査 すべての重大な逸脱または不適合および関連する調査内容の照査 工程または分析法について実施したすべての変更の照査 安定性モニタリングの結果の照査 品質に関連するすべての返品、苦情および回収の照査 是正処置の妥当性の照査	
2.51 製品品質の照査の結果を評価し、是正措置または再バリデーションの必要性を検討すること。これらは是正措置の理由を記録すること。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。	
減させ、製品品質の恒常性を確保する観点から、製品品質の照査が必要である。	④製品品質の照査の結果、設定されている基準・手順を変更する必要性が確認された場合は、変更管理にしたがって、適切に変更を行うこと。
提言1:	⑤製品品質の照査に関するすべての記録は、品質部門の照査を受けること。
①製品品質の照査とは、定められた手順・基準を変更する必要があるかを確認するための照査行為である。 ②設定されている基準・手順が妥当であるかを確認する目的で製品品質の照査を年1回行い、その記録を残すこと。 ③製品品質の照査には、少なくとも、以下に示す行為を行うこと。 a)すべての重大な逸脱または不適合および関連する調査内容の照査 b)品質に関連するすべての返品、苦情および回収の照査 c)設定した規格に適合しないすべてのロットの照査 d)実施された変更の照査	製品品質の照査は、製品品質の恒常性の確保(含む改善)の観点からは必要不可欠な要件であり、ICH Q7AおよびCGMPでの要件となっている(表3)。ICH Q7Aでの照査を例にすれば、製品品質の照査は、苦情・回収、不適等に対する照査である「異常に対する照査」と全ロットに対する重要な工程管理や重要な試験結果に対する照査である「製品品質の恒常性のための照査」に区別することが可能と考える。 明らかな異常等が発生している場合は、その異常等を総合的に評価するため「異常に対する照査」を製造所(企業)に法規として要求することの妥当性はあると考えられる。しかし、潜在異常/リスクを積極的に検出させ、

その対応を要求すること、すなわち「製品品質の恒常性のための照査」は製造所(企業)の自主的な努力目標の範囲であり、法規として要求することは法規の守備範囲を逸脱していると考えられる。

したがって、今回の提言にいう製品品質の照査は、発生した異常等をトレンド分析等により総合的に評価して製品品質を確保するための「異常に対する照査」に止める。

一方、「全ロットに対する重要な工程管理や重要な試験結果の照査」等によって得ることのできる製品品質の恒常性の確保(「製品品質の恒常性のための照査」)については、その実施についての判断は企業に委任する。

提言2:

「製品品質の恒常性のための照査」に関するガイドラインが必要である。

「製品品質の恒常性のための照査」は、法的要件ではなく、人の命と深い関係がある製薬企業として自主的に実施すべき要件と考える。このため、ガイドラインが必要である。

また、回顧的バリデーションや同時的バリデーションの定義が海外と異なるわが国では、これらのバリデーションが製品品質の恒常性を確認する手段と捉えられていることがあり、「製品品質の恒常性のための照査」と整合性をとる必要がある。

7. 自己点検と内部監査

(1) 提言の主旨

提言1: GMPの自己点検について、「製造業者の全社的な品質保証体制の中での製造所の役割を自己評価する」という観点から、「内部監査」の要素を加える。

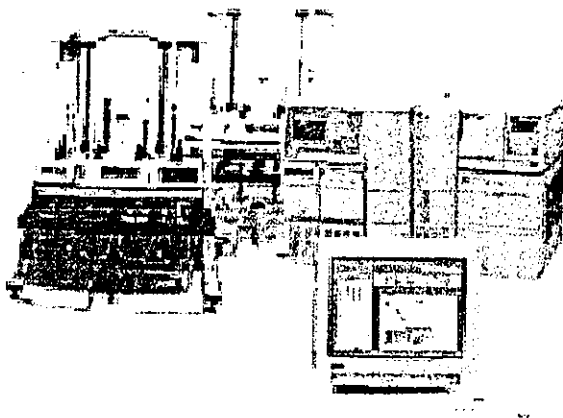
提言2: 提言1に伴い、「自己点検と内部監査のガイドライン」を作成する。

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。

なお、提言2、3に示すガイドラインについては、今後の課題として、内容を検討していきたい。

溶出試験のためのHPLCとソフトウェア

アライアンス溶出試験システム & Empower溶出試験ソフトウェア



自動サンプリング、濃度補正、USP/JP規格判定、SUPAC関数計算、Part11準拠・・・

● 自動サンプリング

設定時間ごとに溶出試験バスからサンプリングし、冷却機能付PLCのバイアルにサンプルをトランスファー

● HPLC分析

サンプリングされた試料を設定した手順通りに自動分析

● 溶出試験結果の算出及び報告書作成

溶出プロフィール、基準判定、システム適合性試験の評価を自動算出し、報告書にします。

溶出試験の技術資料をご希望の方は「Webメール」(Web上の「お問い合わせ資料請求」)よりご請求ください。

Waters

日本ウォーターズ株式会社
<http://www.waters.co.jp>

〒140-0001 東京都品川区北品川1-3-12 第五小池ビル TEL 03-3471-7191

DM資料請求カードNo.260

(2) 現状

GMP省令第13条に、自己点検について規定されている。

納入業者監査については、GMP省令および関連通知には、特段の規定はない。

(3) 課題と問題点

①自己点検の対象が、製造所の製造管理および品質管理に限定されている(あるいは、限定されているとの印象を与える)。

しかしながら、製造所における品質保証には、製造所内で完結する事項に止まらず、製造業者たる法人が全社的に運用する品質保証システムの一環として実施されるものもある。例えば、苦情処理や回収処理、あるいは委受託先との契約等がこれに当たる。こうした面の自己評価について、自己点検だけでは不十分であると考えられる。

②自己点検を行う者については「あらかじめ指定した者」と規定されているのみであり、その位置付けが不明確である。

③英語に訳したとき、自己点検は「Self Inspection」となり、内部監査「Internal Audit」に比べ、限定的な意味に止まるものとの印象を与える。

(4) 提言とその根拠等

提言1：

GMPの自己点検について、「製造業者の全社的な品質保証体制の中での製造所の役割を自己評価する」という観点から、「内部監査」の要素を加える。内部監査の具体的な要素とは、次のとおりである。

- ①製造業者は、全社的な品質保証体制におけるGMPの有効性(注1)を評価するため、内部監査の実施計画書および実施手順書を作成すること(注2)。
- ②製造業者は、計画書および手順書に従い、定期的に製造所の内部監査を実施すること。
- ③製造業者は、内部監査を行わせるために、当該製造所に属さない者(注3)を含む、必要な知識を有する者からなる監査チームを設けること。
- ④監査チームは、内部監査の記録を作成し、製造業者に報告し、定められた期間保存すること。
- ⑤製造業者は自ら、あるいは製造管理者等の責任と権

限を有する者に、内部監査の結果見出された不備事項について、速やかに是正措置を講じさせること。

- ⑥製造業者は、是正措置の実施状況を評価し、その記録を作成し、定められた期間保存すること。
- ⑦製造業者は、内部監査の結果に基づき、必要と認められる場合には、品質保証システムの改訂を行うこと。

注1：「全社的な品質保証体制におけるGMPの有効性」とは、前述したとおり(7-(3)-①)、製造所内で完結する事項に止まらず、製造業者たる法人が全社的に運用する品質保証システムの一環として、製造所のGMPが果たす役割・機能をいうものである。

注2：自己点検の実施状況は、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・実施する場合も想定される。

両者の関係は、
自己点検：「製造所単位での製造管理及び品質管理についての自己評価」
内部監査：「製造業者の品質保証体制に関する自己評価」
品質保証体制に係る製造所のGMPの役割について監査する。

注3：「当該製造所に属さない者」とは、「当該製造業者の本社の者」や「当該製造業者の他の製造所の者」等も想定しており、必ずしも「社外の者」のみを言うものではない。

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、すで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、すでに平成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るものではない。

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、多用な形態がある。このため、各事業者の共通認識となり得る、自己点検およ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。

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する納入品およ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、契約先およ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、契約業者および納入業者(以下、「納入業者等」という。)が適切な品質の納入品また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、頻度およ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、納入品また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、品質管理また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、納入品およ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。

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

HPLC 高速液体クロマトグラフィー用

カラムヒーター U-620

ニーズに合った豊富な機種からお選び下さい。



- ・温度精度 $\pm 0.1 \sim \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- ・カラム長 最大 30~60cm
- ・形状 一体型/分離型
- ・価格 12~24万円

詳細はカタログをご請求下さい。

スガイケミー株式会社

本社 〒641-0043 和歌山市字須4丁目4番6号
TEL. 073-424-4033 FAX. 073-422-1177
営業部(東京) 〒103-0027 東京都中央区日本橋3-12-1 三木ビル
TEL. 03-5202-2471 FAX. 03-5202-2466
(大阪) 〒542-0081 大阪市中央区南船場4丁目3番11号 豊田ビル
TEL. 06-6251-0604(代) FAX. 06-6244-0078
ホームページ <http://www.naxnet.or.jp/~sugaicmi>

DM資料請求カードNo.74

表4 自己点検等に関する規定の比較

1. 自己点検	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およ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. 自己査察および品質監査</p> <p>9.1 原則</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造業者が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、不合格事例の頻発)、当局の査察が通告された時に行う。 自己査察チームは、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。 文書化された手順および効果的なフォローアッププログラム <p>自己査察の項目</p> <p>9.2 成文化した自己査察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>自己査察チーム</p> <p>9.3 管理者はGMPに詳しい従業員の中から自己査察チームを任命。社外から任命することもできる。</p> <p>自己査察の頻度</p> <p>9.4 各企業の規定に委ねる。</p> <p>自己査察報告</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> <ol style="list-style-type: none"> 自己査察結果 評価および結論 改善勧告 <p>フォローアップ活動</p> <p>9.6 企業の管理者は自己査察報告および改善勧告の双方を評価</p>	<p>第一章：品質マネージメント</p> <p>品質保証</p> <p>(ix)品質保証システムの効果および適用性を定期的に評価する自己点検または/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の原則の実施および遵守をモニターするため、および必要な是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・回収およ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 すべ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の観察事項および、もし適用できるのであれば、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>15. 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 内部監査結果およ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>

(表4の続き)

2. 内部監査

GMP省令	WHO GMP	EU GMP	ICH Q7A
特段の規定はなし。 すでに平成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。	品質監査 9.7 自己査察を補うために、 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 ステムの全体または一部を調 査し、評価することである。 品質監査は通常外部または独 立の専門家または特に管理者 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 者および契約業者にまで拡大 されることがある。	特段の規定はなし。	特段の規定はなし。

3. 納入業者監査

GMP省令	WHO GMP	EU GMP	ICH Q7A
特段の規定はなし。 すでに平成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、 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 および品質管理の状況の確認 の必要性が指摘されている。	納入業者監査 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および包 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。 9.9 納入業者は、評価を受け、 認定された後、その名が規格 書に記載される。その評価に は納入業者の履歴および納入 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。	特段の規定はなし。	16 受託製造業者（試験機関 を含む） 16.13 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。 17 代理店、仲介業者、貿易 業者、流通業者、再包装業者 および再表示業者 17.30 代理店、仲介業者、貿 易業者、流通業者、再包装業 者および再表示業者は、第2 章で規定する品質マネージメ ントを行う体制を確立し、文 書化し、実施すること

注：CGMPには自己点検、内部監査の項は存在しない。

と考えた。

なお、表4に自己点検等に係わる海外GMPの比較を
示した。

8. 教育訓練

(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。

(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。

(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
理およ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おそれがある)。

(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。



表5 教育訓練に関する規定

GMP省令	ICH Q7A	WHO GMP	EU GMP	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、製造管理および品質管理に関する教育訓練を計画意図的に実施すること。</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および職務に係わる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いる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ること。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ていなければならない。</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すべての職務を行う必要がある。すべての人間(従業員)はこれらに影響を与えな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および継続的な訓練を受けなければならない。</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いる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、教育訓練の実際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ていなければならない。</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</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、訓練および経験、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CGMP(この章のCGMP規則およ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、包装また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、または含有していると表示される安全性、本質、力価、品質およ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、および経験、あるいはそれら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>

(表5の続き)

GMP省令	ICH Q7A	WHO GMP	EU GMP	CGMP
-------	---------	---------	--------	------

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。
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。

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、当厚生科学研究の他研究班(A班)において検討されている品質システムの内容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、これらの統括のほか、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およ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、製造業務およ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すべ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る、そうした面からも整理が必要な課題であると考えた。

なお、表5に教育訓練に係わる海外GMPの比較を示した。

おわりに

以上がこれからのGMPのあり方に関する私どもの提言である。この提言が将来の省令の改正やガイドラインの作成、あるいは企業における自主的な活動に貢献できることを期待したい。

なお、改正薬事法下におけるGMPのあるべき姿については業界団体などでも検討されており²⁾、当研究でもそれらの検討結果を参考とさせていただいたことを付記する。GMPのあり方に関して他の検討グループと同一の結論を得ている事項もあるが、もとより検討の経緯と手法は異なっており、本文中の根拠説明をご参照いただければ幸いである。

参考文献

- 1) 檜山行雄, 西畑利明, 小山靖人, 森川馨, 只木晋一: 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, 日本薬学会, 2003年3月, 長崎
- 2) 例えば 日薬連: 薬事法改正プロジェクト検討状況に関する説明会, 2002年11月, 大阪および東京

CHANGES IN JAPANESE PHARMACEUTICAL AFFAIR LAW AND QUALITY REGULATIONS

by Yukio Hiyama

The revised Pharmaceutical Affairs Law (PAL) was passed by the Diet in July 2002 and its implementation is due in April 2005. The major changes include revision of the approval system and enhancement of post-marketing safety measures, especially for medical devices and biologics.

Under the changes, revisions of Quality Regulations will have impact on:

- 1) Market Approval Holder's responsibility for the quality management;
- 2) Drug Master File system to support Common Technical Document (CTD) based applications (*CTD based application became effective in July 2003);
- 3) Consolidation of the legal positioning of GMP;
- 4) Revision of GMP standards.

Under the old pharmaceutical product approval system, approval (Manufacturing or Importation) was granted to manufacturers if the product was made domestically or to importers if made overseas. That meant that Japanese pharmaceutical companies had to manufacture their own products while foreign pharmaceutical companies did not have to do so. This was seen as a huge discrimination against the domestic industry. For importers, there was a quality assurance system called Good Import Practices (GMPI), which required foreign pharmaceutical companies to comply with GMP. However, under GMPI, Japanese inspectors did not normally inspect foreign manufacturing facilities.

Under the new law, the two-tier system will disappear and become one system, Market Authorization. The new law allows all parties to subcontract manufacturing activities and requires market approval holders to ensure product quality no matter where products are made.

In order for market authorization holders to ensure product quality, the new law requires applicants to

provide full details of product design and manufacturing processes which could be developed and manufactured by others. The Common Technical Document (CTD) based application, which became mandatory in July 2003, gives guidance to applicants on what should be described in pharmaceutical development and in manufacturing processes. Those areas were poorly described in old non-CTD based applications. The reason why they were not described well is that most manufacturing processes were not subject to assessment/review in the old system and so this is not part of the new approval system. In order to promote CTD based applications, a Master File system will be created. Manufacturers will probably register master files for active pharmaceutical ingredients, new kinds of additives and specialized processes.

Approval matters are provided in the approval document, which is generally 10 to 20 pages long. Specifications and test methods occupy the majority of the document whilst manufacturing processes are described in less than one page. To change the approval matters, partial changes of applications must be submitted and reviewed. Partial change review currently takes one year.

However, much more detailed description about the manufacturing process is desperately needed under the new law, with the help of a CTD based application. In order to make the new review/regulatory system effective, a notification system for non-critical approval matters has been established. To change those non-critical approval matters, the Market Authorization holder notifies the government with the required information within a month or so. Although no assessment will be done at the time of notification, rationale and data for the changes will be subject to GMP inspection at a later date. Active discussion is taking place to determine what portion of the manufacturing processes should be approval matters and what should be notification items. Probably principles and end points of the critical manufacturing steps with key operational parameters will become approval matters. Only principal and quality end points for each manufacturing step would be subject to pre-approval review. (see Figure).

GMP compliance becomes a core requirement for the Market Authorization system. GMP compliance checks

YUKIO HIYAMA PhD, is chief, Third Section, Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, MHLW, Japan.
email: hiyama@nihs.go.jp

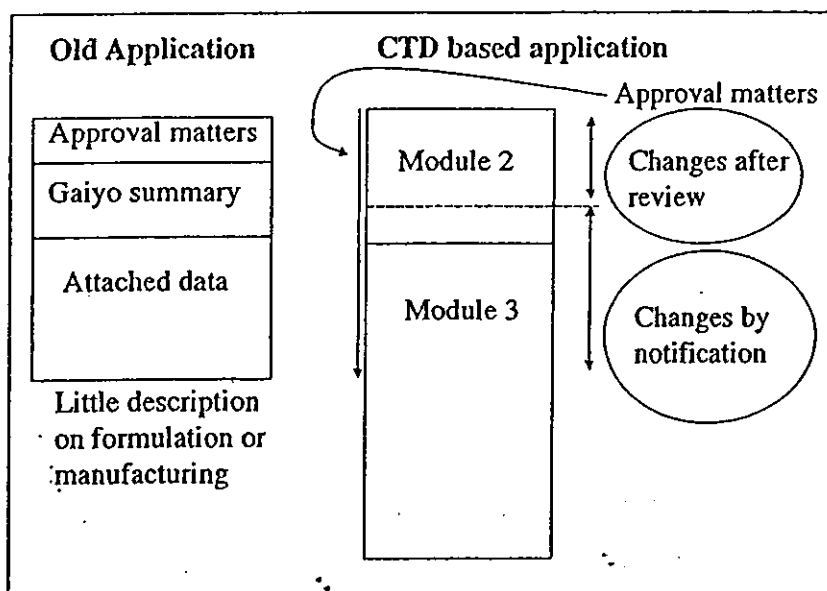


Figure. Structure of CMC portion of drug application. In the old system, specifications and test methods occupy the majority of the portion. Changing approval matters currently takes one year. In the new CTD based application, the portion of approval matters is expanded to include core information on the manufacturing process. To change non-critical approval matters, companies need only submit a notification.

document for approval matters. In 2002-2003, the GMP guidance study group focused on quality systems, regulatory system issues, technology transfer and laboratory control. The quality system subgroup for example, recommended that Market Authorization holders should have a declaration statement of responsibilities/authorities, organization, and resources in their quality system.

The technology transfer subgroup made the following recommendations: a development report should be written and transferred to the manufacturer; product specifications should be set by reflecting critical functional attributes, which should be clearly defined at the Product Quality Design stage; the specifications with rationale should be in the development report, which should be available for review.

Draft GMP-related guidance documents with an inspection policy will be published and a framework of approval matters set by Summer 2004.

for each new application will be conducted prior to approval. This requires Industry to finalize technology transfer before approval and gives the regulatory authority an opportunity to check on the qualification of the final manufacturing process against the description in the application document.

The rPAL and its regulations are major undertakings both to Authorities and Industry. In order to streamline the review and inspection systems, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency has been established in April 2004 by combining the review function under NIHS and the inspection function of the Kiko. Several Health Science Grant-sponsored study groups have been formed to establish comprehensive GMP guidance documents, GMP inspection policies and a scope

The regulation changes give opportunities for a complete description of the Quality System in the applications and for better knowledge transfer/management both in the Regulatory Authority and in Industry. Training of reviewers and inspectors would be a challenge for the Authority while most companies will need to change undesirable mindsets, which were presumably created by the old system.

Because expectations created by rPAL have a strong link with the new ICH quality topics, i.e. Pharmaceutical Development and Quality Risk Management, we hope that international collaboration and learning such as discussion at the ICH will be helpful in implementing the new Pharmaceutical Affair Law.



World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2004

64th Congress of FIP

4-9 September 2004

New Orleans, USA

Main theme: The patient and the pharmacist –

The heart of the new healthcare team

Contact: congress@fip.org Tel: +31 70 302 1982

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

Globalized Quality Assurance
with Risk Management

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

檜山行雄

YUKIO HIYAMA

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

はじめに

本稿では、薬事法改正と医薬品国際調和会議における品質関連の議論をリスク管理の取り込みと合わせ、解説する。

活発化する国際調和議論

日本においては、薬事法の大改正が来年4月から施行され、製造販売承認体系の基礎である承認書製造法記載・変更手続き、GMPの承認要件化が国内外同一の規制として準備されつつある。米国においてはGMPのみならず、品質関連全般の見直しとして「21世紀のGMPイニシアチブ」が2002年8月より2年計画で行われており、本稿が出るころにはすでに発表されているはずである。欧州では欧州内での調和がすすみ、EUの拡大にもあわせ、GMP査察の相互認証など欧州域外の調和に積極的である。

このような各極事情をかかえての国際調和の議論が展開されている。

(1) GMPワークショップ

2003年7月ベルギーで、FDAの提案により、ICH専門家会議中にGMPワークショップが開催された。当初、CTD P2(Pharmaceutical Development)およびGMPの調和を目指したが議論がまとまらず、「科学とリスク管理でメリハリをつけた、医薬品のライフサイクル全般に適用可能な調和された品質保証：A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science」とのビジョンを採択した。その上でさらなる調和の基礎を固めるため、まず、Pharmaceutical Development(Q8)とQuality Risk Management(Q9)をトピックとする方向が決定された。この後もGMPワークショップの伝統を引き継ぎ、GMP Plenaryは現在も専門家会議ごとに正式トピック会議前後に開催されている。

(2) ICH ガイドラインQ8

ICH ガイドラインQ8「製剤開発」は当初、新薬の承認申請時にCTD 3.2.P.2「製剤開発の経緯」の項に記載

する内容に関するガイドラインとしてスタートしたが、承認後も継続して行われる製造開発とも密接に関連し、製品のライフサイクルを通じて作成管理され、製法変更により用いられる文書と位置付けられた。本ガイドラインは製剤開発研究が適切に行われ、文書化され、規制当局に提出されることにより、重要工程に焦点を絞った審査や効率的な査察が可能になることを意図している。またさらに開発時に、より高度な研究が行われることにより、製造法変更の自由度が増大することも目的としている。今秋開催される横浜会合でstep2到達を目指し、現在、draft 3.1の作成に至っている。

課題としては医薬品のライフサイクルを通じ、「各極行政でQ8をどのように使うか」、「個別の製剤にどこまで踏み込むか」、「Q9との連携をどうするか」があがっている。

わが国において、2005年4月以降の承認後の変更管理に関する薬事規制下でのCTD P2の取扱いとしては、「特に品質に影響を与える可能性の大きい変更を行うときは、変更を実施する前に規制当局に資料と承認事項一部変更申請を提出し、承認を受ける。その際には必要に応じて資料として改訂されたP2文書が提出される。規制当局はP2文書およびその他の資料を審査・GMP調査し、承認の適否を審査する。一方、品質に影響を与える危険性の少ない軽微な変更に関しては、製造業者は品質に影響のないことを確認後、変更した内容を変更後30日以内に規制当局に届ける。その際にはCTD第3部に相当する文書の提出の必要はないが、各製造業者は当該文書を保管する義務を有する。GMP査察官は査察時に変更が適切に行われたことを、保管された資料から確認することとなる。したがって、その時にP2文書も査察の対象となると考えられる。わが国におけるP2文書のライフサイクルにおける管理は、承認後における変更の適

否を審査するために、あるいは査察において変更の妥当性を確認するための重要文書となる」と想定される。

一方、Q9との連携を明確にするためには、製剤開発から製造管理への流れをリスク管理のサイクルが読み取れるように、Q8ガイドラインを仕上げるべきであろう。

(3)品質にかかわるリスク管理(Q9)


品質にかかわるリスク管理(Q9)は他分野で成功しているリスク管理を医薬品品質分野にどう取り込むべきかを議論し、業界・行政に医薬品の製品ライフサイクルを通じた、品質にかかわるリスクに関する効果的で一貫した意思決定の原則と手法の提供をゴールとしている。それに際し、既存の品質に関する手法、要求、基準、ガイドラインについても支持し、認め、Q8との連携をとる方針である。ICH Q9におけるリスク管理のサイクル(図1)には、リスクアセスメント(リスク分析、リスク評価)、リスクコントロール(リスク緩和、リスク軽減、リスク許容)、リスクコミュニケーションおよびレビューの段階を含めると規定された。

Q9ガイドラインの内容には序論、適用範囲、品質にかかわるリスク管理の原則、リスク管理の一般的なプロセス、リスク管理のツール/統計手法、企業活動への組み込み、用語定義および付属文書(例示)が含まれる計画である。

企業活動への組み込みとしては、①開発領域(開発、R&D/商業生産の接点)、②品質マネジメント領域(監査と自己点検、教育と訓練、逸脱/矛盾、苦情、回収の管理、変更マネジメント/変更管理)、③設備、装置および施設(建物/設備の設計、設備の衛生面、設備/装置/施設の適格性試験、装置と環境の洗浄管理、予防的保守、コンピュータシステムとコンピュータ制御装置)、④原材料管理(供給業者の評価と委託生産、出発

Particle Counterによる**クリーンゾーンの清浄度を検証**

60th Anniversary
リオン株式会社
おかげさまで60年

 **リオン株式会社**

計測器営業部

総合カタログをご請求ください
東京都国分寺市東元町3丁目20番41号 〒185-8533
TEL 042-359-7458 URL: <http://www.lion.co.jp/>

DM資料請求カードNo.339