

# 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

科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び  
医療機器の品質管理監督システムに関する研究  
(H17-医薬-040)

平成17年度総括・分担研究報告書

主任研究者 檜山 行雄

平成18年(2006) 4月

## 目 次

### I 総括研究報告書

科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の 品質管理監督システムに関する研究	1
檜山 行雄	

### II 分担研究報告書

I 医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究	8
檜山 行雄	

II 医療機器等分野における品質管理監督システムガイダンスの 作成に関する研究	15
菊地 眞	

III 経皮吸収製剤における品質確保に関する研究	21
坂本 知昭	

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）  
総括研究報告書

科学とリスクマネジメントに基礎をおいた

医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究

主任研究者 檜山 行雄 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長

GMP 省令、通知とともに使える「指針」をガイドライン（医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドライン）を基礎として編集した。これにより、「GMP 事例集」に併載できる構成となった。又、ガイドラインの英語訳に取り組み、医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドラインの参考訳を作成した。海外、国内の機会を捉え、ICH「製剤開発」ガイドライン、ICH「品質リスクマネジメント」ガイドライン、PAT 及び医薬品の品質管理監督システムに関する見解を講演し、参加者からの意見収集に努めた。この調査から、医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明などであることが抽出できた。

平成 17 年 4 月に施行された改正薬事法では、製造販売承認（認証）の要件として、国際規格 ISO13485:2003 に準拠した医療機器等の製造所の QMS 省令への適合が求められている。QMS 省令は、旧法における許可要件 GMP より管理監督者の責任、設計開発管理等の要求事項が追加、拡大されたため、我が国の法制上運用するためには、QMS 省令のガイダンスが必要とされている。本研究にあつては、薬事法上の承認（認証）申請において適合すべき QMS 省令の研究を行い、QMS 省令ガイダンスの提案を行うものである。本年度は、QMS 省令と ISO13485:2003 との要求事項相違点比較、ISO/TR14969:2004、QMS 省令関連通知及び関連文献等を調査し、医療機器と体外診断用医薬品とに分け「QMS 省令ガイダンス（案）」を作成した。

ニコチン経皮吸収製剤を例として、比較的研究報告の少ない Franz 型拡散セルを用いた *in vitro* 放出性評価について、評価結果の信頼性を低下させる因子について要因分析的手法を用いて検討し、また最適な放出条件を設定する具体的なアプローチの一例を示した。以上の結果から、Franz 型拡散セルを用いた *in vitro* 放出性評価を例として、経皮吸収製剤の製造工程及び品質管理に適用できる簡便で鋭敏な製剤評価手法について提案することができた。また、米国食品医薬品局（US-FDA）への訪問及び“科学とリスクに基づく医薬品の品質評価会議”への出席により、経皮吸収製剤の品質確保の国際的動向について把握することができた。また経皮吸収製剤の品質確保のあり方について、本研究の今後の方向付けを行うことができた。

分担研究者

菊地 眞 防衛医科大学校 防衛医学研究センター センター長  
医用電子工学講座 教授（兼）

坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官

## A. 研究目的

ICH「製剤開発」ガイドライン (Q8)、及びICH「品質リスクマネジメント」ガイドライン (Q9) の内容を改正薬事法下に取り込むための「医薬品品質管理監督システム」のガイドラインの作成を3年計画で行なう。

QMS 省令ガイダンス (案) の作成は、医療機器及び体外診断用医薬品の製造業者の品質管理監督システム構築を支援することにあるが、さらに改正薬事法により、QMS の調査権者が、複数の調査権者となることから、QMS 構築の方向性が確認できる内容とすることを研究目的とする。

経皮吸収製剤は、異物のバリアーとしての機能をもつ皮膚に浸透して薬効成分を体内に吸収させるため、様々な角質浸透性を向上させる設計がなされている。そのために特に全身作用を期待する経皮吸収製剤においては、同様に全身作用を期待する他の一般的な製剤と比べて特殊な工夫が剤形に施されている。本研究では、経皮吸収製剤のもつ剤形の特殊性を考慮し、製造工程で管理すべき項目とその管理手法について検討を行う。品質管理で適用する、製剤間の物理化学的な特性の差を鋭敏に検出できる *in vitro* 放出性の評価手法について設定するアプローチを提案することを目的とした。以上の目的について、Franz 型拡散セルを用いた *in vitro* 放出性により得られる評価結果の信頼性を低下させる因子とその程度について要因分析的手法を用いて検討した。

## B. 研究方法

“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)” (以下「医薬品 GMP 研究」) の成果を精査するとともに、国際的な動向を睨みながら、包括的な医薬品品質監督システムのあり方の要件を洗い出す。「医薬品 GMP 研究」の成果である医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドラインに関する広報活動を内外で行う。GMP 省令、通知とともに使える「指

針」をガイドライン (医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドライン) を基礎として編集する。海外において「医薬品 GMP 研究」の成果発表を行ったところ、英語訳の強い要望があったため、成果のガイドラインの翻訳を完成させ公表することとした。

国内外における学会、講演会などの機会を捉え、ICH 専門家作業部会で採択された「製剤開発」及び「品質リスクマネジメント」ガイドラインの下での医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。これを基に医薬品の品質管理監督システムに必要な要素の抽出を行う。

本年度は、QMS 省令 (厚生労働省令第 169 号) の調査及び ISO13485:2003 の要求事項相違点、GMP/QMS に係る省令についての通知 (薬食監麻発第 0330001 号)、ISO/TR14969:2004「医療機器—品質マネジメント—ISO13485:2003 の適用のための指針」の調査研究を行い、医療機器及び体外診断用医薬品について、別々に QMS 省令ガイダンス (案) の提案を行った。

経皮吸収製剤の製造工程における重要パラメーターを抽出するために、本研究で用いたモデル製剤を調製する際の製造工程を例として、医薬品等 GMP における品質に影響を与える可能性のある重要ポイントを検討した。また、本研究においてモデルとなる医薬品として、全身作用を期待した経皮吸収製剤として臨床適用に関することを含めて多くの情報が得られているニコチンを選択し、Franz タイプの垂直型拡散セルにおいて *in vitro* 放出性に影響を与える因子とその程度について検討を行った。影響因子として放出制御機構の有無、合成メンブランフィルターの設置と材質、脱気状態、サンプリング時間と間隔、製剤からの放出径 (面積) について選定し、また本実験で設定した *in vitro* 放出条件での製剤からの放出性の差の検出能を調べるために、主薬含量と基剤の異なるモデル製剤を調製した。放出性は経時的な累積放出量を評価パラメーターとし、時間の平方根 ( $\sqrt{t}$ )

との相関により放出速度を求めた。放出性について、測定した範囲における各点間の相関から得られた近似式（一次回帰式）の傾き（放出量の変化率、放出速度）について、有意水準 5%で有意差検定を行い、非同等であると推定された場合に差があるとした。

#### 1. (倫理面への配慮)

特になし。

### C. 研究結果

平成 16 年度の厚生労働科学研究「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 (H16-医薬-59)」において、わが国初となる包括的な医薬品製剤 GMP に係る指針を検討し、今後の GMP のあるべき姿として、「医薬品製剤 GMP ガイドライン」(以下「GMP ガイドライン」という。)を提示した。

今年度は、GMP ガイドラインの考え方を国内製薬企業に広く知らしめ、企業の GMP に係る自主的な活動により一層貢献できるよう、当 GMP ガイドラインを再検討したものが厚生労働省の「GMP 事例集」に収載されることを企図し、改訂作業を実施した。その結果として、「医薬品・医薬部外品(製剤) GMP 指針」(以下「GMP 指針」という。)を作成した。同様の方針で「技術移転ガイドライン」及び「試験検査室管理ガイドライン」においても編集作業を行いそれぞれ「医薬品製造技術移転指針」、「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」を完成させた。又、医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン参考翻訳を作成した。

ICH 専門家作業部会で採択された「製剤開発」及び「品質リスクマネジメント」ガイドラインの下での医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。ISPE(国際製薬エンジニアリング学会)の欧州 GMP 会議、米国 AAPS 審査ワークショップ(10月ワシントン)、欧州製薬協との製剤開発・PAT(Process Analytical Technology)に関する意見交換会議(9

月ストックホルム)、化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会講演(7月秋田)、製薬協 GMP 事例研究会講演(11月大阪、東京)など海外、国内の機会を捉え、医薬品の品質管理監督システムに関する見解を講演した。同時に参加者からの意見収集に努めた。意見聴取をまとめると医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられた。

QMS 省令(厚生労働省令第 169 号)の調査及び ISO13485:2003 の要求事項相違点調査においては、要求事項は同じではあるが、用語が QMS 省令ではカタカナ用語から漢字用語になったこと、QMS 省令では、製造業許可区分ごとの要求事項が設定されている。通知(薬食監麻発第 0330001 号)では、逐条解説が示されているので、その内容調査、及び ISO 品質システム関連文献の調査を行い、QMS 省令ガイダンス(案)の作成を行った。

QMS 省令ガイダンス(案)の構成は、各条項ごとに QMS 省令要求事項及び通知(薬食監麻発第 0330001 号)の逐条解説部分をそれぞれ枠内に掲載し、解説を記載することとした。ガイダンス(案)は、医療機器版では QMS 省令の第一節から第六節、体外診断用医薬品版では、第四節から第六節とした。

モデル製剤の調製法を基に、経皮吸収製剤の製造工程について調査した結果、粘性のある液体状の基剤に主薬成分及び添加剤等を加えてよく攪拌後、溶媒を乾燥除去し、一定の厚み(膏体厚)とした後に支持体を張り合わせて適当な大きさに裁断する工程を経るが、主薬成分の角質への浸透性を改善するために、種々の吸収促進剤を添加する。そのため、製剤の貼付面の何れの部分においても均等な主薬の浸透性を保証するためには、主薬ば

かりではなく、添加剤（主として吸収促進剤）もまた均等に分布している必要があることなどがわかった。

放出性への変動因子として検討した項目の中で、①合成メンブランフィルターについては、設置しない場合と比べて何れも 16~20%程度の累積放出量の低下が認められた。累積放出量 $-\sqrt{t}$  曲線から得られた近似式の傾き（放出速度）について、検討した4種類の合成メンブランフィルターのうち3種類について、設置しない場合の傾きと比較して有意差が認められた。②脱気条件については、加温超音波脱気装置を用いて、40℃、2時間の脱気を行った場合の24時間までの累積放出量は、室温での15分間超音波照射による脱気の場合と比較して最大1、400  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  の差が認められ、両条件における放出速度間に有意差が認められた。③サンプリング開始時間について、放出開始後5分又は60分からのサンプリングにおける累積放出量の経時変化を比較したところ、放出開始後60分における累積蓄積量では5分よりサンプリングを開始した場合の累積放出量の方が数百  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  程度高い値を示したが、放出開始後3時間からは両者においてほぼ同じ累積蓄積量の経時変化を示した。④製剤からの放出径について製剤径18、26及び36mmの製剤径についてその累積放出量を比較したところ、ニコチネルTTSでは18mmと26mmの製剤径における全ての測定点で26mmの方が有意に高い蓄積放出量を示し、26mmと36mmでは経時的な累積放出量に差は認められなかった。一方、モデル製剤においては、いずれの製剤径においても経時的な累積放出量に差は認められなかった。

主薬含量（基剤中ニコチン濃度1、19%~6、68%）と基剤（アクリル系基剤とゴム系基剤）を変更したモデル製剤を調製し、本研究における放出条件での製剤からの放出性の差の検出能を経時的な累積放出量を比較することにより検討したところ、検討した主薬含量の範囲と基剤の種類の間において適切に差を検出することが可能であった。

#### D. 考察

「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針」および「医薬品・医薬部外品GMP試験検査室指針」は医薬品・医薬部外品省令・通知と合わせ、企業へのガイドランスとなる。一方、これらの指針は厚生労働科学研究班が作成・提案した「GMP査察のチェックリスト」の評価参照として使われ、行政側からの参考としても活用が期待される。このような企業・行政双方から使われる参照の存在は企業・行政間の議論の土台となり、品質保証体系の継続的改善・発展に貢献できるものと考えられる。ガイドラインの参考訳は海外の企業・行政関係者に日本のGMPのガイドランスをより容易に理解してもらう役割を果すと同時に国際的な議論の土台となることが期待される。企業内の品質管理監督システムを支援するためには、行政内部における呼応する品質管理監督システムが必要である。技術開発・評価に関する行政側の役割を考察するならば、「すでに一般化した技術に基づく製品評価は企業からの製剤設計・プロセス設計の提案を受け、評価すべきである。一方、未だ一般化していない技術を用いた製品に関しては、評価をするためのサイエンス確立にある程度自ら関与すべきである。」となるであろう。

改正薬事法の施行によって、製造管理及び品質管理の基準が、国際整合の観点からISO13485:2003に基づく品質管理監督システム（QMS）となり、従来の許可要件GMPより管理監督者の責任、設計開発管理とそれに付随するリスクマネジメントの実施、測定、分析及び改善等が追加され要求事項が拡大された。従来の許可要件GMPを遵守していた製造業者にとっては、2年間の猶予期間中にQMS省令への適合が義務付けられることになる。なお、体外診断用医薬品については、旧法において自主基準GMPで運用していたが、改正薬事法の施行によって品質管理システム（QMS）として、義務付けられることとなった。

国際的には、ISO/TR 14969:2004「医療機器—品質マネジメントシステム ISO13485:2003 の適用のための指針」が発行されているが、QMS 省令として法制上、運用のための QMS 省令に関するガイダンスが必要になる。

本研究班が目指すガイダンスは、製造業者等の QMS 構築を目的にしているが、QMS 適合性調査権者にとっても利用可能である。

本年度、研究班としては、QMS 省令ガイダンス（案）を医療機器及び体外診断用医薬品について、個々に作成したが、医療機器版と体外診断用医薬品版の QMS 省令ガイダンス（案）間には、整合していない面も見られ、来年度以降、整合を図ることになる。

経皮吸収製剤の製造工程では、用いる基剤溶液は一般的に粘性を有するため、基剤溶液への主薬成分や添加剤の混合過程がその分布に大きな影響を与えるものと推察された。後半の行程では、ある一定の大きさの支持体に一定の厚みとなるように基剤が展延されて乾燥・裁断される。したがって、各ロットにおける支持体への膏体（基剤）厚と主薬成分及び添加剤の基剤中での分布が不均一である場合又は乾燥が不完全で基剤溶液中の溶媒が残存する場合には、同一ロット製剤においても、裁断された製剤片間の品質の不均一化や角質浸透性の差が生じる可能性があることが推察された。

放出性への変動因子として検討した項目の中で、合成メンブランフィルターでは、設置することによる放出量の低下や放出速度への影響が生じることが明らかとなった。したがって、設置する場合には、必要に応じて回収率などを確認し、材質やブランドを変更する場合の変更管理が不適切であると放出性の評価に影響が生じることが示唆された。本研究における脱気条件では累積放出量に大きな差が生じることが明らかとなり、放出速度も有意差が認められたことから、放出性の試験条件の設定時には脱気状態と放出性の相関を十分に検討し、例えば溶存酸素量を測定して放出性に影響を与えない頑健性の高い範囲を設定するなどの管

理が必要であることが示唆された。製剤からの放出径については、ニコチネル®TTS®の場合では、試験液との接触するマトリクス層を介して流動性の高い状態で貯蔵層内に存在するニコチンが、26mm から 36mm の間のセル内径よりも広い範囲から拡散して放出していることが示唆された。一方、放出制御をもたないモデル製剤からはセル内径に比較的近い範囲からのみ放出していることが示唆された。拡散セルを用いて放出性を検討する場合には、セル径が限定されているために試験に供する製剤を適当な大きさに切断することが必要となることがあるが、試験対象となる製剤のもつ放出機構によっては、放出する領域が影響を受けることを考慮する必要があることが示唆された。

また、設定する放出評価の条件が鋭敏に差の検出能を有することを確認するために、適切な分析能パラメータを設定することが重要であり、本研究において、そのためのアプローチの一例を示すことができた。

## E. 結論

「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」および「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」は医薬品・医薬部外品省令・通知と合わせ、企業へのガイダンスとなるとともに、行政へ対する参考としても活用が期待される。ガイドラインの参考訳は海外の企業・行政関係者に日本の GMP のガイダンスを、より容易に理解してもらう役割を果たす。医薬品の品質管理監督システムに関する意見聴取をまとめると医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられる。これに加え、一般化していない新技術などを用いた製品に関しては、評価をするためのサイエンス確立へは行政自ら関与すべ

きである点も重要である。

本年度は、改正薬事法による品質管理監督システム (QMS 省令) 及び関連通知の発出により、製造業者等が、製造販売承認 (認証) の要件となる要求事項が明確になり、早急にこれへの適合が必要になることから、本研究班の成果である QMS 省令ガイドランスの作成も急がれることになる。本年度は、QMS 省令、通知薬食監麻発第 0330001 号により要求事項の把握、ISO/TR 14969:2004 指針及び関連文献等を調査研究し、要求事項と対比した形で、QMS 省令ガイドランス (案) の基本案を作成し、所期の計画を達成することができた。

本年度の研究において、経皮吸収製剤の品質確保のための製造工程における重要管理ポイントの一例を抽出した。このポイントを基に次年度からはより詳細な重要管理項目の検討と品質確保のあり方の一例を示したいと考えている。

また、医薬品 GMP に係る品質確保のための評価手法の 1 つとして、動物の剥離皮膚等を用いた透過試験と比較して鋭敏に製剤の物理化学的特性の差を検出することが可能な *in vitro* 放出性評価手法について、評価結果の信頼性を低下させる要因を抽出した。その結果、本研究で用いた Franz 型拡散セルにおける放出性評価に影響を与える因子の種類とその影響の程度を示すことができ、放出性評価を実施する際の注意点などの情報提供やより適切な条件設定を行うためのアプローチを示すことが出来たと考えられる。次年度からは、この鋭敏さと製剤の品質確保のための物理化学的特性の差における許容範囲の設定が検討課題である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

論文発表

小山靖人、檜山行雄：医薬品製剤 GMP ガイドラ

イン—これからの GMP のあるべき姿と国際調和 PHARMA TECH JAPAN, 21, 1367-1376(2005)

檜山行雄 坂本知昭：GMP をめぐる動向について、医薬品研究 37(1) 42-56 (2006)

檜山行雄：品質に関するトピックの動向—Q9—、医薬品研究 37(2) 131-139 (2006)

学会発表

檜山行雄 “医薬品の品質保証における承認書の役割” 製剤機械技術研究会大会講演 2005 年 4 月 東京

檜山行雄 ‘Process Analytical Technology と医薬品品質保証の展望’ インターフェクス ジャパンセミナー 2005 年 5 月 東京

檜山行雄 ‘医薬品品質保証と Process Analytical Technology’ 化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会講演会 セミナー、秋田大学、2005 年 7 月

三川正明、「製剤開発と治験薬GMP/技術移転における品質保証」日本QA研究会 GCP部会教育講演会 「GMPにおける品質保証のあり方」

小山靖人、「医薬品の品質保証のあり方 - 「医薬品製剤GMPガイドライン」の検討をもとに-」日本QA研究会 GCP部会教育講演会 「GMPにおける品質保証のあり方」平成17年10月

坂本知昭、「品質管理と分析法バリデーションについて」、三重県薬事高度化研修 平成17年10月

三川正明、「技術移転における品質保証 (技術移転ガイドライン)」安定試験研究会 第3回例会 平成17年11月

檜山行雄 “製剤開発とリスクマネジメント” 製剤機械技術研究会 第15回大会 講演 2005年11月 東京

檜山行雄 ‘医薬品品質保証に係わる最近の動向について’製薬協GMP事例研究会 2005年11月 大阪、東京

斉藤 泉 「委受託(アウトソーシング)における技術移転(ガイドラインと品質保証)」東薬工会員セミナー平成17年12月



渡辺恵市郎、特別講演「変更管理と品質保証」第  
14回埼玉県医薬品GMP等研修会、埼玉県製薬協会、  
平成18年2月

坂本知昭, 檜山行雄, 「科学及びリスクに基づく医  
薬品品質試験検査の質の維持とその管理に関する  
考察例」, 日本薬学会第126年会平成18年3月

Yukio Hiyama, 'Global GMP Harmonization-  
Japanese Perspective' ISPE European GMP  
Conference, 2005年9月 チェコ プラハ

Yukio Hiyama, 'Japanese CMC Review System  
with Quality overall Summary'  
AAPS/FDA/ISPE workshop on CMC  
Assessment, 2005年10月 米国 ワシントン

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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

科学とリスクマネジメントに基礎をおいた

医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究

平成 17 年度 分担研究報告書

医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

“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”（以下医薬品 GMP 研究）の成果である医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドラインに関する広報活動を内外で行った。GMP 省令、通知とともに使える「指針」をガイドラインを基礎として編集し直した。これにより、「GMP 事例集」に併載できる構成となった。ISPE（国際製薬エンジニアリング学会）の欧州 GMP 会議において、改正薬事法下の規制体系の概説を述べるとともに、「医薬品 GMP 研究」の成果を解説した。改正薬事法下の規制体系が欧米のそれに対応がつきやすいこと、又、比較的柔軟な規制体系となったことに対する好評価を受けた。16 年度の「医薬品 GMP 研究」成果であるガイドラインの英語訳に取り組み、医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドラインの参考訳を作成した。

医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。海外、国内の機会を捉え「製剤開発」ガイドライン、「品質リスクマネジメント」ガイドライン、PAT、「医薬品 GMP 研究」の成果を述べ、医薬品の品質管理監督システムに関する見解を講演し、同時に参加者からの意見収集に努めた。これらから、医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び④企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられた。

#### 研究協力者

西畑利明（参天製薬株式会社）、小山靖人（日本イーライリリー株式会社）、齋藤泉（塩野義製薬株式会社）、只木晋一（埼玉県衛生研究所）、秋元雅裕（東レ株式会社）、伊井義則（小野薬品工業株式会社）、池田一史（田辺製薬株式会社）、生藤正敏（参天製薬株式会社）、井崎正夫（三菱ウェルファーマ株式会社）、石井勇司（静岡県）、石川茂行（田辺製薬株式会社）、井手貴人（持田製薬株式会社）、今井昭生（エーザイ株式会社）、今村雅志（富山化学工業株式会社）、大池敦夫（日本イーライリリー株式会社）、岡田浩（埼玉県健康福祉部）、香川一浩（東京都）、香取典子（国立医薬品食品衛生研究所）、川上良一（尼崎化学合成株式会社）、河村浩史（静岡県）、紀井良明（メルシャン株式会社）、木村行彦（中外製薬株式会社）、栗原陽子（大阪府）、酒井康行（中外製薬株式会社）、坂本知昭（国立医薬品食品衛生研究所）、佐川智子（帝人ファーマ株式会社）、澤部善之（大阪府公衆衛生研究所）、三川正明（日本オルガノン株式会社）、村主教行（塩野義製薬株式会社）、出口収平（大日本住友製薬株式会社）、畑田幸栄（株式会社住化分析センター）、濱地洋三（株式会社応用医学研究所）、原芳明（ザルトリウス株式会社）、守屋喜代志（エーザイ株式会社）、柳原義彦（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、渡辺恵市郎（日揮株式会社）

## A. 研究目的

医薬品規制国際調和会議(以下 ICH という。)「製剤開発」ガイドライン(Q8)、及びICH「品質リスクマネジメント」ガイドライン(Q9)の内容を平成17年4月施行の改正薬事法下に取り込むための「医薬品品質管理監督システム」のガイドラインの作成を3年計画で行なう。新医薬品のみならず市場にすでにある重要製品に適用可能なものをめざす。改正薬事法によって、承認書への製造法記載、GMPの承認要件化が国内外同一規制とされた。一方、国際的には「製剤開発ガイドライン」が採択され、新薬承認申請時の「製剤開発の経緯」の項に記載する内容にとどまらず、承認後も継続して行われる製法変更に用いる文書とも位置付けられた。「品質リスクマネジメント」の原則は最終的に患者への品質リスクを最優先におくこと、及びリスクの程度によりリスクマネジメント・品質マネジメントに割く労力を決めることである。これらの国内外の薬事規制動向が目指すものは高信頼の品質管理監督体制の確立及び行政の関与の一層の合理化・効率化である。これらのため、「医薬品品質管理監督システム」のガイドラインの作成が必要となる。成果としてはすぐれた品質が継続的に確保されること、技術革新などに柔軟かつ効率的に対応できる行政体制構築への貢献が期待できる。

## B. 研究方法

本年度は平成14年度から3年をかけて行った“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)”(以下「医薬品GMP研究」)(参考文献1)の成果を精査するとともに、国際的な動向を睨みながら、包括的な医薬品品質監督システムのあり方の要件を洗い出す。「医薬品GMP研究」の成果である医薬品製剤GMPガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドラインに関する広報活動を内外で行った。この

過程において、省令、通知とともに使える指針を、ガイドラインを基礎として編集してほしいとの要望があった。このため、具体的な作業としてはガイドラインから省令及び通知と同義の記載を取り除く作業を行った。

海外において「医薬品GMP研究」の成果発表を行ったところ、英語訳の強い要望があったため、成果のガイドラインの翻訳を完成させ公表することとした。

国内外における学会、講演会などの機会を捉え、ICH 専門家作業部会で採択された「製剤開発」及び「品質リスクマネジメント」ガイドラインの下での医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。これを基に医薬品の品質管理監督システムに必要な要素の抽出を行った。

2年目には高信頼かつ高効率の品質管理監督システム構築のための指針案を作成する。最終年度には包括的医薬品品質監督システムガイドラインの運営評価を行なう。又2年以降には、品質管理監督システムの必須要件であることが明らかであるにかかわらず、我が国においては概念・運営ともに未定着である「変更管理」に関する指針を作成する。

## C. 研究結果

### C1 ガイドラインの指針への編集及び参考英語訳の作成

平成16年度の厚生労働科学研究「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(H16-医薬-59)」において、わが国初となる包括的な医薬品製剤GMPに係る指針を検討し、今後のGMPのあるべき姿として、「医薬品製剤GMPガイドライン」(以下「GMPガイドライン」という。)を提示した。

今年度は、GMPガイドラインの考え方を国内製薬企業に広く知らしめ、企業のGMPに係る自主的な活動により一層貢献できるよう、当GMPガイドラインを再検討したものが厚生労

働省の「GMP 事例集」に収載されることを企図し、改訂作業を実施した。その結果として、「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」（以下「GMP 指針」という。）を作成した。（添付資料1）

本 GMP 指針を作成するにあたり、GMP ガイドラインに対して次の方針で改訂を施した。

1. GMP 指針は、「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。）、及び施行通知（平成17年薬食監麻発第0330001号）等の関連する通知を補完するものであり、これらの行政文書の記述並びに用語との整合性を確保する。

その結果として、医薬品・医薬部外品 GMP 省令や関連の通知等で既に記載されている事項は、重複記載となれば二重基準となって当該事項の規定を曖昧にする可能性があるため、GMP 指針から削除した。例えば、品質部門の重要な責任には出荷可否決定と変更管理の承認が含まれるが、いずれも医薬品・医薬部外品 GMP 省令で規定されているため、GMP 指針における「2.2 品質部門の責任」では出荷可否決定及び変更管理の承認について記載していない。

2. GMP ガイドラインは ICH Q7A（平成13年医薬発第1200号「原薬 GMP のガイドライン」）を参考とし、国際的な評価にも耐えうるよう欧米の GMP 等との整合性にも配慮されている。本 GMP 指針においても、欧米の GMP 等との整合性を引き続き考慮する。
3. 研究報告書として作成された GMP ガイドラインとは異なり、厚生労働省より発出されることを目的とした本 GMP 指針では、指針

としての性格を優先し、GMP ガイドラインにおける研究的な記述を削除する。

従って、GMP ガイドラインにおいて、研究の意義や概要を述べた部分は削除又は修正した。さらに、GMP ガイドラインでは、ガイドライン本文の根拠や留意点、或いは ICH Q7A との関係を説明するため、ガイドライン本文（第1部）に加え第2部として解説編を設けているが、この解説編も削除した。ただし、解説編の事項の内、GMP 指針を補完する重要事項は GMP 指針では当該項目に対する脚注として記述し、GMP 指針の理解の一助とした。

4. GMP ガイドラインには、その運用が国内の製薬企業にとっては時期尚早と考えられる事項も含まれている。即ち、ガイドラインの記述の意図が不十分に理解された結果、品質に係る問題を惹起しかねない危惧がある事項があり、GMP 指針作成にあたってはこの点にも留意する。

例えば、GMP ガイドライン「14 不適合製品及び再加工」における再加工・返品・再出荷がこの事例にあたり、GMP 指針では削除した。

以上の改訂方針に従った検討を行い、GMP 指針を作成した。なお、今後の GMP のあるべき姿をしめすという GMP ガイドラインの理念は本 GMP 指針でも一貫しており、本質に係る変更は生じていない。

上記と同様の方針で「技術移転ガイドライン」及び「試験検査室管理ガイドライン」においても編集作業を行いそれぞれ「医薬品製造技術移転指針」（添付資料2）、「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」（添付資料3）を完成させた。

16年度の「医薬品 GMP 研究」成果であるガイドラインの英語訳に取り組み、医薬品製剤

GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン参考翻訳を作成した。(添付資料4及び添付資料5)

## C2 医薬品の品質管理監督システムに関する意見聴取

ICH 専門家作業部会で採択された「製剤開発」及び「品質リスクマネジメント」ガイドラインの下での医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。ISPE (国際製薬エンジニアリング学会) の欧州 GMP 会議(17年9月、添付資料6)、米国 AAPS 審査ワークショップ(10月ワシントン、参考文献2)、欧州製薬協との製剤開発・PAT(Process Analytical Technology)に関する意見交換会議(9月ストックホルム)、インターフェクスジャパンセミナー講演(5月東京)、化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会講演(7月秋田)、製薬協 GMP 事例研究会講演(11月大阪、東京)など海外、国内の機会を捉え「製剤開発」ガイドライン、「品質リスクマネジメント」ガイドライン、PAT、「医薬品 GMP 研究」の成果を述べ、医薬品の品質管理監督システムに関する見解を講演した。同時に参加者からの意見収集に努めた。

ISPE 欧州 GMP 会議において、改正薬事法下の規制体系の概説を述べるとともに、「医薬品 GMP 研究」の成果を解説した(添付資料7)。日本の改正薬事法下の規制体系が欧米のそれに対応のつきやすい製造販売承認となったこと及び欧米と比較し柔軟な規制体系となったことに対する好評価を受けた。一方、省令、通知をはじめ英語による詳細な情報が無いため、初等的な質問が数多く出された。この会議では、①ICH 地域のみならず、インド、中国など医薬品生産に係わる重要地域間の規制に関する相互理解の重要性、②品質管理監督システムの重要性、③企業から行政への説明責任の重要性、④行政間の信頼確保のための、行政機関内の品質管理監

督システムの重要性が主張された。

US-FDA、ISPE 及び米国薬学会共催ワークショップ、科学とリスクに基づく医薬品の品質評価会議(10月5日—7日)は、主要国における医薬品の品質に関するトピックの講演やテーマごとの専門家会議による討論が行われた。(プログラムの詳細は参考文献2参照)「新たな品質システムパラダイムを具体的に運用するための規制当局と申請者(企業)がどのように共通の認識をもつべきか」という目的に合わせて、US-FDA、EU、日本及び企業団体より基本概念やそれに対する取り組みの講演が行われた。専門家会議として、(A) 製剤開発

(Pharmaceutical Development, PD) : 製剤開発に含まれる情報、含まれる情報により生じる利益・不利益、PD 資料の提出・審査のあり方について、(B) CMC 規制プロセス (CMC Regulatory Process) : 申請及び審査プロセス業務の効率化について、(C) CMC 規制に関する合意 : 申請・登録事項について、また審査完了後の CMC 規制に関する合意・契約について、

(D) コミュニケーション (Communication) : 製品のライフサイクルを通じての申請者—規制当局間のコミュニケーション、知識の共有のための新しい考え方、(E) デザインスペース

(Design Space, DS) : 定義・開発・記述のあり方と審査・承認の実際と更新について、(F) QbD (Quality by Design) の工程操作への適用 : 事例研究 (Wyeth Research の徐放性錠剤開発における QbD の事例と Abbott における錠剤の質量管理の事例紹介と考察)、(G) QOS

(Quality Overall Summary, 概要資料) : 審査の効率化に向けた概要資料の導入とそのあり方について、(H) 革新と継続的な改善 : 近代的な医薬品品質システムにおける“継続的な改善”のあり方と“科学とリスクに基づいた医薬品評価”が“継続的な改善”に対して与える影響について、(I) 市販後の変更管理 : 新たなパラダイムでの市販後変更管理(評価)の医薬品の評

価における役割について、(J) 医薬品の審査と GMP 査察の統合：医薬品の CMC 審査と GMP 査察の統合について、(K) 医薬品評価の実際：新たなパラダイムに向けて提案された QbD に対する規制当局における審査のあり方と効率的な CMC 審査を達成させるために何をすべきか、

(L) QbD の工程操作への適用：事例研究

(Schering-Plough Research Institute における原薬合成への適用事例と Glaxo Smith Kline における PAT/QbD の導入事例、及び考察) が開催され、テーマごとに専門家が集まり、質疑応答及び討論が行われた。筆者は日本のモジュール 2 (品質概要) に関する講演を行うとともに (添付資料 8)、QOS (Quality Overall Summary, 概要資料) の専門家会議の座長を努め議論をまとめた。(添付資料 9) 12 にわたる、専門家会議からは、①企業と行政も製品設計、生産にわたる一貫した管理システムをもつべきであること、②企業・行政ともに技術革新を進める体制をつくるべきであること、③薬事規制を効率化すべきであること。このためには、ICHQ8 のデザインスペースの活用、申請書モジュール 2 による効率的な審査、薬事法制上の約束を限定的にすること、企業の自主性を高めることが挙げられた。

欧州製薬協との製剤開発・PAT(Process Analytical Technology)に関する意見交換会議では PAT を基礎においた製剤開発申請資料を基に、継続的改善、リアルタイムリリース、バリデーション、スケール・場所の変更手続き軽減及び安定性監視の軽減といった薬事法制からくる規制に関し議論した。(詳細は参考文献 3) 化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会では企業・大学関係者と PAT(Process Analytical Technology)にまつわる技術革新の必要性、薬事法制からの制約を中心に意見交換を行った。この二つの PAT 関連の会議の共通点は技術に関する話題と薬事法制の規制の話題が同時並行で議論されたことである。企業からの

意見は技術革新へ対する薬事法制には不必要な規制が多いとの指摘と企業からの説明へ行政が十分応えていないとの批判が主なものであった。

米国食品医薬品局研究所訪問 (10 月 4 日) (Division of Product Quality Research, White Oak Life Science Building, Silver Spring, Maryland) では、米国行政研究機関における医薬品等の品質確保やその基準の設定に必要な技術的アプローチについて、意見交換を行った。Division of Product Quality Research では、Chemistry team, Physical pharmacy team, Biopharmaceutics team から構成されている。研究のキーワードとして、Support, Policy, Safety, Industrization, Post market, Risk management が挙げられ、Research → Regulatory Policy → Review and Regulation → Research のサイクルを柱とした、「安全性と有効性を評価及び予測のため、また医薬品、生物製剤又は機器における新規のアイデアを生み出すための“科学とは趣の異なる製造を可能とさせるために必要な科学”と表現される”Critical Path” Research の紹介があった。

#### D. 考察

「医薬品・医薬部外品 (製剤) GMP 指針」および「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」は医薬品・医薬部外品省令・通知と合わせ、企業へのガイダンスとなる。一方、これらの指針は厚生労働科学研究班が作成・提案した「GMP 査察のチェックリスト」(参考文献 4) の評価参照として使われ、行政側からの参考としても活用が期待される。このような企業・行政双方から使われる参照の存在は企業・行政間の議論の土台となり、品質保証体系の継続的改善・発展に貢献できるものと考えられる。

ガイドラインの参考訳は海外の企業・行政関係者に日本の GMP のガイダンスをより容易に理解してもらう役割を果たすと同時に国際的な議論の土台となることが期待される。英語そのも

のに関しては、地域により日常語も含め、用語の意味が大きく異なることに、注意が必要である。理解の行き違いを感じた場合は事例をとりあげるなど具体的なコミュニケーションをとることが重要であろう。

医薬品の品質管理監督システムに関する意見聴取をまとめると医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられる。一方企業内の品質管理監督システムを支援するためには、行政内部における呼応する品質管理監督システムの必要性も挙げられた。ICH において 2005 年 6 月には Quality System (Q10) ガイドラインの議論が再開された。製品ライフサイクルを通じた包括的品質システムの具体的な上位概念には、現在の GMP を補完すること、ICH の Q ガイドラインの要点を適用したシステムであること、及び継続的改善を推進するシステムであることの 3 つが含まれる。(参考文献 5)

FDA の研究施設訪問で説明を受けた「製造を可能とさせるために必要な科学」に関して、FDA との議論をも踏まえ、行政側の役割を考察するならば、「すでに一般化した技術に基づく製品評価は企業からの製剤設計・プロセス設計の提案を受け、評価すべきである。一方、未だ一般化していない技術を用いた製品に関しては、評価をするためのサイエンス確立にある程度自ら関与すべきである。」となるであろう。

#### E. 結論

「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」および「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」は医薬品・医薬部外品省令・通知と合わせ、企業へのガイダンスとなるとともに、行政へ対

する参考としても活用が期待される。ガイドラインの参考訳は海外の企業・行政関係者に日本の GMP のガイダンスを、より容易に理解してもらう役割を果す。医薬品の品質管理監督システムに関する意見聴取をまとめると医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられる。これに加え、一般化していない新技術などを用いた製品に関しては、評価をするためのサイエンス確立へは行政自ら関与すべきである点も重要である。

#### F. 健康被害情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

小山靖人、檜山行雄：医薬品製剤 GMP ガイドライン—これからの GMP のあるべき姿と国際調和 PHARMA TECH JAPAN, 21, 1365-1376(2005)

檜山行雄 坂本知昭：GMP をめぐる動向について、医薬品研究 37(1) 42-56 (2006)

檜山行雄：医薬品に関するトピックの動向—Q9—、医薬品研究 37(2) 131-139 (2006)

##### 2. 学会発表

檜山行雄 “医薬品の品質保証における承認書の役割” 製剤機械技術研究会大会講演 2005 年 4 月 東京

檜山行雄 ‘Process Analytical Technology と医薬品品質保証の展望’ インターフェクス ジャパンセミナー 2005 年 5 月 東京

檜山行雄 ‘医薬品品質保証と Process Analytical

Technology' 化学工学会関東支部 GMP・バリ  
 デーション見学会講演会 セミナー、秋田大学、  
 2005年 7月  
 三川正明、「製剤開発と治験薬GMP/技術移転にお  
 ける品質保証」日本QA研究会 GCP部会教育講演  
 会「GMPにおける品質保証のあり方」  
 小山靖人、「医薬品の品質保証のあり方 - 「医  
 薬品製剤GMPガイドライン」の検討をもとに  
 -」 日本QA研究会 GCP部会教育講演会「GMP  
 における品質保証のあり方」平成17年10月  
 坂本知昭、「品質管理と分析法バリデーションに  
 ついて」、三重県薬事高度化研修 平成17年10月  
 三川正明、「技術移転における品質保証（技術移  
 転ガイドライン）」安定試験研究会 第3回例会  
 平成17年11月  
 檜山行雄 “製剤開発とリスクマネジメント”  
 製剤機械技術研究会 第15回大会 講演  
 2005年11月 東京  
 檜山行雄 ‘医薬品品質保証に係わる最近の動向  
 について’ 製薬協 GMP 事例研究会 2005年11  
 月 大阪、東京  
 斉藤 泉 「委委託(アウトソーシング)におけ  
 る技術移転(ガイドラインと品質保証)」東薬工  
 会員セミナー平成17年12月  
 渡辺恵市郎、特別講演「変更管理と品質保証」第  
 14回埼玉県医薬品GMP等研修会、埼玉県製薬協会、  
 平成18年2月  
 坂本知昭、檜山行雄、「科学及びリスクに基づく  
 医薬品品質試験検査の質の維持とその管理に関  
 する考察例」、日本薬学会第126年会平成18年3月  
 Yukio Hiyama, 'Global GMP Harmonization-  
 Japanese Perspective' ISPE European GMP  
 Conference, 2005年9月 チェコ プラハ  
 Yukio Hiyama, 'Japanese CMC Review  
 System with Quality overall Summary'  
 AAPS/FDA/ISPE workshop on CMC  
 Assessment, 2005年10月 米国 ワシントン

#### H. 知的財産件の出願・登録状況

なし。

#### 添付資料

- 添付資料1 医薬品・医薬部外品（製剤）GM  
P 指針
- 添付資料2 医薬品製造技術移転指針
- 添付資料3 医薬品・医薬部外品GMP試験検  
査室管理指針
- 添付資料4 GMP Guideline for Drug Products  
2004 version
- 添付資料5 Guideline for Technology  
Transfer 2004 version
- 添付資料6 プラハ ISPE プログラムと報告.
- 添付資料7 ISPE Prague September 19-21 2005
- 添付資料8 AAPS workshop on Pharm Quality  
Assessment
- 添付資料9 AAPS Workshop Breakout Session  
G : QOS

#### 参考文献

- 1 平成14年度—16年度 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」報告書、主任研究者 檜  
山行雄
- 2 平成17年度 厚生労働科学研究「経皮吸  
収製剤における品質確保に関する研究」分担研  
究者 坂本知昭—本研究班の1分担
- 3 平成17年度厚生労働科学研究 分担研究  
報告「新技術を用いた製造法の承認書記述及び  
GMP 管理に関する考察」分担研究者 檜山行  
雄
- 4 平成17年度厚生労働科学研究 分担研究  
報告「規制管轄当局の GMP 査察に関わる研  
究：システム査察制度の実施基準と GMP 査察のチェック  
リスト提案」檜山 行雄
- 5 平成17年度厚生労働科学研究 分担研究  
報告「製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検  
証に関する国際動向調査研究」檜山 行雄



平成17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） 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究

主任研究者：檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部／室長）

## 医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針

### ● 「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針」作成班 ●

分担研究者：

檜山行雄 （国立医薬品食品衛生研究所薬品部）

協力研究者：

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）  
香川一浩 （東京都）  
河村浩史 （静岡県）  
紀井良明 （メルシャン株式会社）  
栗原陽子 （大阪府）  
原芳明 （ザルトリウス株式会社）  
柳原義彦 （独立行政法人医薬品医療機器総合機構）

1. 序文 .....	5
1. 1 目的 .....	5
2. 品質管理監督システム .....	5
2. 1 原則 .....	5
2. 2 品質部門の責任 .....	6
2. 3 製造部門の責任 .....	7
2. 4 自己点検 .....	7
2. 5 製品品質の照査 .....	8
2. 6 技術移転 .....	8
3. 職員 .....	9
3. 1 職員の適格性 .....	9
3. 2 教育訓練 .....	9
3. 3 職員の衛生管理 .....	9
4. 構造設備 .....	10
4. 1 構造設備の設計等 .....	10
4. 2 ユーティリティに係る構造設備 .....	11
4. 3 製造用水に係る構造設備 .....	11
4. 4 廃水及び廃棄物 .....	12
4. 5 衛生及び維持管理 .....	12
4. 6 構造設備の設計及び配置 .....	12
4. 7 構造設備の維持管理及び清浄化 .....	13
4. 8 校正 .....	14
4. 9 コンピュータ化された構造設備及び手順 .....	14
5. 文書及び記録 .....	15
5. 1 文書の管理 .....	15
5. 2 製造指図書及び製造記録 .....	16
5. 3 構造設備の清浄化及び使用の記録 .....	16
5. 4 包装資材及び表示物の記録 .....	17
5. 5 試験検査記録 .....	17
6. 原料及び資材の管理 .....	18
6. 1 一般的管理 .....	18
6. 2 原料及び資材の受入れ及び区分保管 .....	18
6. 3 原料及び資材の受入れ時の検体の採取及び試験検査 .....	19
6. 4 保管 .....	20

6. 5	再評価	20
7.	製造及び工程内管理	21
7. 1	製造作業	21
7. 2	時間制限	21
7. 3	工程内管理	22
7. 4	ロット混合工程	22
7. 5	汚染管理	23
7. 6	微生物学的汚染の管理	23
8.	包装及び表示	23
8. 1	一般事項	23
8. 2	包装資材の管理	24
8. 3	表示物の管理	24
8. 4	包装及び表示に係る作業	24
9.	保管及び製造所からの出荷	25
9. 1	保管に係る作業	25
9. 2	製造所からの出荷に係る作業	25
10.	試験検査管理	26
10. 1	一般的管理	26
10. 2	試験検査成績書	27
10. 3	製品の安定性の監視測定	27
10. 4	有効期間又は使用期限	27
10. 5	参考品（医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号関係）	27
11.	バリデーション	27
11. 1	バリデーション方針	27
11. 2	バリデーションの文書化	28
11. 3	適格性評価	28
11. 4	性能評価検討	29
11. 5	バリデーションの手法	29
11. 6	洗浄のバリデーション	30
11. 7	分析法バリデーション	30
12.	変更管理（医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関連）	31
13.	不適合製品	32
13. 1	不適合	32
13. 2	返品	32
14.	品質情報	32
15.	回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係）	32

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。)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。)並びにその解釈等を示した「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」(平成17年3月30日薬食監麻発第0330001号)(以下「施行通知」という。)その他関連通知等は、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、遵守すべき必要最低限の基準と考えられる。他方、実際の医薬品及び医薬部外品(医薬品・医薬部外品GMP省令が適用されるものに限る。以下同じ。)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、ICH Q7Aガイドライン(以下「Q7A」という。)、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その他の知見並びに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に取り入れ、一層の改善に向けて努力が図られるべきである。

## 1. 序文

### 1. 1 目的

この指針は、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の製造に係るものを除く。)のうち、医薬品・医薬部外品GMP省令その他関係法令において明示されていないと思われるものであって、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事項について、その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。この指針において「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の実現を可能とする管理手法があるときのほか、当該項目の適用を推奨することを意味するものである。なお、この指針は、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、医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造管理及び品質管理に必要な業務、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(第32条において準用する場合を含む。以下同じ。)の品質部門は、組織の規模及び構成により複数の部署から構成されることがあり、ま