



## 2. 品質管理監督システム

医薬品製剤GMPガイドライン第2章「品質管理監督システム」は品質に関する概念の基本となる品質管理監督システムを規定しており、本ガイドライン全般の根幹を形成する部分である。特にここでは、品質部門とは何か、品質部門はどうあるべきか、という課題に対して1つの考え方を提示している。これらの事由により、本稿では記述の対象をこの第2章に限定し、ガイドラインの「解説」編に従ってその要点を説明する。なお、第2章の「本文」編にあたるガイドラインの章文は巻末の別表に掲載した。

### (1) 品質部門のあり方(第2.12章)

Q7A(第20章 用語集)における品質部門の役割とは、品質保証(品質システムが維持されていることを保証すること)および品質管理(規格に適合していることを確認または試験すること)の両責任を果たすことと定義されている。

他方、従来の医薬品・医薬部外品GMP省令(平成11年厚生労働省令第16号)(以下「旧医薬品・医薬部外品GMP省令」という)では、品質部門(または品質管理部門)の役割が製造所における試験検査の実施に限定されるように理解されてきた傾向がある。こうした背景から、企業ごとに品質部門の役割に関してさまざまな考え方があるように思われる。したがって、今般の医薬品・医薬部外品GMP省令で品質部門の主要な役割が明確化されたことも考慮し、品質部門のあり方について何らかの指針を定める必要があると考えられる。

そこで本ガイドラインでは、医薬品・医薬部外品GMP省令を踏まえ、品質部門に関するQ7Aの考え方を具体化し、品質部門が果たすべき役割をその機能に基づき次のように定めた。

品質部門の役割 = 「品質保証業務 + 品質管理業務」 +  
試験検査業務

ここに示した品質部門に関する3つの業務について以下に概説する。表4にこれらの3つの業務に属する個々の具体的な業務を示した。

#### ① 品質保証業務と品質管理業務

品質保証業務とは、全社的な品質方針を確立し、その

表4 品質部門の3つの業務

- 品質保証業務：  
 ✓ 自社GMPシステムの策定  
 ✓ 内部・外部監査  
 品質管理業務：  
 ✓ 出荷可否判定  
 ✓ ロットごとの製造記録・試験記録の照査  
 ✓ 原材料の受入判定  
 ✓ 製造手順・試験手順の承認  
 ✓ 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  
 ✓ 品質情報・回収の対応  
 ✓ 委委託業者との連携システムの維持と管理  
 試験検査業務：  
 ✓ 試験検査の実施

遵守状況を確認することである。また、品質管理業務とは、全社的な品質方針を各製造所の要求事項として具体化し、この遵守を推進すること、さらにGMP諸活動の確認または承認を行うことである。換言すれば、要求水準を示すことにより、品質要求の側面から時系列的に品質の向上を図るのが品質保証業務であり、品質要求に合致すべく、その要求を実践するという側面から品質の向上と維持管理を行うのが品質管理業務と言える。

品質保証業務および品質管理業務は、後述する試験検査業務が試験検査室における実務(ライン業務)であることに対して、スタッフ業務と位置付けられる点が重要である。それは品質に係るスタッフ業務がライン業務に対して第三者の立場をとることが品質管理監督システムの基本の1つであるからである。

もとより品質保証業務ならびに品質管理業務の考え方は各企業で定めるべき事柄であり、必ずしも両者に2分して考察する必要はないとも考えられるが、本ガイドラインでは、品質部門の役割を明確化するための概念としてこれらの考え方を例示した。

また、医薬品・医薬部外品GMP省令では上記の品質管理業務のうち、品質情報への対応および回収の対応は品質部門への報告・確認事項とされ、自己点検および教育訓練は品質部門の業務に含まれていない。しかし、本ガイドラインでは基本となる考え方、すなわち「品質部門は、品質に係るすべての事項に関与すること(第2.20章)」に従い、これらを品質部門の責務と位置付けている。また、GMP省令では製造販売業者に受託製造業者に対する品質上の管理責任を要求しており、委委託業者との連携システムの維持と管理は、これに対応する受託製造業者側の責務である。

ちなみに本ガイドラインは第2.20章に引き続き、「品

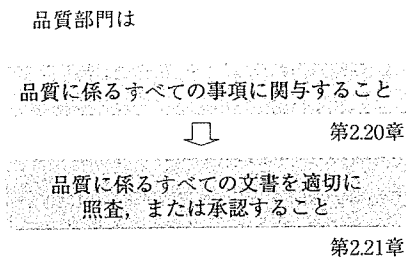


図1 品質部門の関与

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、または承認すること（第2.21章）」と定めており、品質管理監督システムを維持するため、品質部門が品質に係るあらゆる事項に全面的に参画することを規定していることは本ガイドラインの重要な特徴である（図1）。

なお、医薬品・医薬部外品GMP省令における品質部門は、製造管理者の監督下にある製造所レベルの組織であるが、本ガイドラインにおける品質部門はその概念として複数の製造所を有する製造業者の本社機能まで包含することを意図している。この場合、製造所における品質保証・品質管理業務については、本社のこれらの業務を製造所に局地化した業務と捉えることができる（Corporate業務に対するSite業務）。

また、GQP省令では製造販売業者における品質保証部門に言及があるが、本ガイドラインではそれとは異なり、あくまで製造所（製造業者）の自律したGMPシステムの構築を前提とした、品質部門における品質保証業務のあり方を考察の対象としている。

## ②試験検査業務

試験検査業務は試験検査室で実施される実務、すなわち製造に係る業務と同じくライン業務であり、スタッフ業務である品質保証および品質管理業務と明確に区別されることが重要である。

わが国では試験検査業務を実施する部門（試験検査部門）を品質管理部（課）と呼称することが多いと考えられるが、その場合でも部門業務に品質保証・品質管理に係るスタッフ業務まで含めることもあると思われる。本ガイドラインでは品質管理を前項に示した品質部門の品質管理業務を示す限定的な語句として使用し、また試験検査に関する業務をライン業務として明確化するため、こ

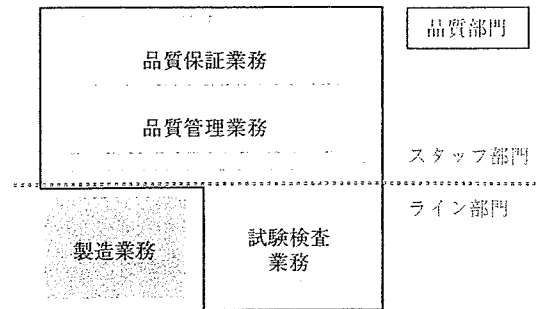


図2 品質部門の業務構造

れについて試験検査業務（部門）という名称を使用した。

ここで品質部門と製造部門の関係を図示すると、図2のようになる。製造所では図式的には製造部門と品質部門における試験検査部門という2つのライン部門があり、これに対して品質部門で品質管理・品質保証業務を担当する部門がスタッフ部門として存在して、ラインとスタッフという機能の異なる両者が統合してGMPシステムを構成していることに留意されたい。

## (2)逸脱管理(第2.14章)

逸脱管理は変更管理とともに、品質管理監督システムを維持していく上で重要な概念であり、周知の通り、今般改訂された医薬品・医薬部外品GMP省令で新たに規定された事項である。逸脱管理の基本的な考え方は次のようにまとめられる。

- 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製品の品質への影響を完全に否定できない重大な逸脱に関しては、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の有無を評価し、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、製造部門および品質部門の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、品質部門の確認を受けること。
- ⑥品質部門は出荷に先立ち、重大な逸脱が調査され、解決されていることを確認すること。



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、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。この意味で、逸脱対応の確認と出荷時に逸脱が解決されていることの確認は品質部門の責任で行われる必要がある。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・種類にかかわらず)については、記録(少なくとも、どのような逸脱が生じたかの記録)すべきと考える。

また、逸脱が製品の品質への影響を完全に否定できない重大な逸脱であるか否かについては、作業レベルでは判断を誤る場合があるため、責任者へ逸脱があったことを確実に報告するために、すべての逸脱を記録する必要がある(Q7A第2.3章および第11.14章、その他CGMP、EU GMPでも同様の扱いである)。品質部門は、品質に係るすべての事項に関与すること(第2.20章)がその責務の1つであり、重大な逸脱であるかどうかの関係部門の判断に対して、第三者の立場からその判断を確認または承認する必要があると考えられる。

なお、変更管理については本ガイドライン第13章に規定されているが、本稿では解説の対象を第2章に限定したため、ここでは言及していない。また、「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」では変更管理の基本的な考え方が「変更管理の基本要件に関する考察」<sup>9)</sup>としてまとめられており、併せて参照されたい。

### (3) 品質部門の主要な責任(第2.22章)

当該章に含まれる事項のうち、重要な項目について解説する。

#### ①出荷判定と製造業者の責任(第1項)

旧医薬品・医薬部外品GMP省令では製造業者(経営者)の責任は、製造所に対する、

- 1) GMP 3 役(製造管理者・製造管理責任者・品質管理責任者)の任命
- 2) 4 大基準書(製造管理基準書・品質管理基準書・製造衛生管理基準書・製品標準書)の制定

によって担保されていたと考えられる。したがって、現

行の医薬品・医薬部外品GMP省令に従い、旧医薬品・医薬部外品GMP省令における品質管理責任者の責任を品質部門の責任に移す場合、製造業者(経営者)の責任を明確化するためには業務の管理監督の責任者は製造業者または製造業者から権限を委譲された者によって任命される必要がある。また、出荷判定は品質部門における責任の要点の1つであり、出荷判定者は製造業者または製造業者から権限を委譲された者が任命すべきと考えられる。

#### ②製造指図書等の照査(第3項)

医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第9号では製造管理が適切に行われていることを製造部門が確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告することとされている。本ガイドラインでは、製造管理が適切に行われていることを品質部門が第三者的な立場で確認することを意図し、重要工程に係るすべての製造指図書・記録(および試験検査室管理記録)を照査することとした。

#### ③自己点検及び内部監査(第7項)

自己点検および内部監査については本項(5)を参照のこと。医薬品・医薬部外品GMP省令第18条第1項第2号で自己点検の結果を製造管理者に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任として、自己点検および内部監査の結果を確認することとした。

#### ④品質契約(第8項)

委受託製造では商取引的な基本契約のほかさまざまな事項の取り決めが必要であるが、品質部門には品質契約(Quality Agreement)に代表される品質上の契約事項に責任がある。

#### ⑤バリデーション(第10項)

医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項第2号でバリデーションの計画および結果を品質部門に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任として、バリデーションの計画および結果を確認することとした。なお、バリデーションの計画および結果の承認は本来品質部門の責任であると考えられ(Q7A第2.22章ではバリデーション実施計画書および報告書の照査と承認は品質部門の責任とする)、バリデーションに対する品質部門の能動的な関与が望まれる。

#### ⑥教育訓練(第15項)

医薬品・医薬部外品GMP省令第19条第2号で教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書で報告することとされていることから、品質部門の責任として、教育訓練が実施されていることを確認することとした。

#### ⑦製造販売業者との連携システム(第16項)

薬事法改正により委受託製造が自由化されたことに伴い、本項を追加した。品質管理監督システムが製造販売業者のみを対象とするものではなく、製造業者(製造所)にも要求されるものであることを想起されたい。変更管理や逸脱管理などGMP上の重要事項に対する両者間の双方向的な連携が委受託製造における品質保証体制の根幹であると考ええる。

#### (4)製造部門の責任(第2.3章)

既述のように旧医薬品・医薬部外品GMP省令では製造業者(経営者)の責任は製造所に対する、

- 1) GMP 3 役(製造管理者・製造管理責任者・品質管理責任者)の任命
- 2) 4 大基準書(製造管理基準書・品質管理基準書・製


造衛生管理基準書・製品標準書)の制定

によって担保されていたと考えられる。したがって、現在の医薬品・医薬部外品GMP省令に従い旧医薬品・医薬部外品GMP省令における製造管理責任者の責任を製造部門の責任に移す場合、製造業者(経営者)の責任を明確化するためには業務の管理監督の責任者は製造業者または製造業者から権限を委譲された者によって任命される必要がある。

ただし、管理監督の責任者が必ずしも第2.3章で示されたすべての事項(第3～7項)の業務を行う必要はないが、少なくとも逸脱の確認(第3項)と変更管理(第6項)の評価は管理監督の責任者が実施する必要がある。また、製造指図書承認と製造記録の確認は、製造部門における責任の要点の1つであり、当業務の責任者は製造業者または製造業者から権限を委譲された者が任命すべきと考えられる。

#### (5)自己点検及び内部監査(第2.4章)

Q7A第2.4章では自己点検(Self inspection)と内部監査(Internal audits)が併記されているが、その区別が明らかでない。そこで本ガイドラインでは両者を明確に区分



無機ファインケミカルのエキスパート  
Kyowa Chemical

# 人間は化学

健やかであることの幸せ…  
これこそが我々のよろこびであります。

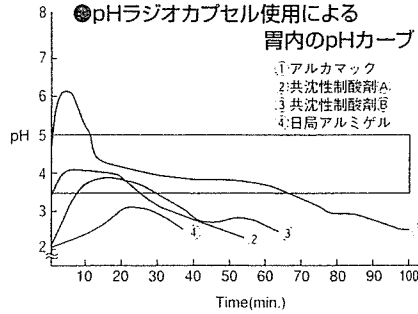
直接胃内で真価を発揮する制酸剤

## アルカマック®

〈合成ヒドロタルサイト〉

(アルカマックは世界的に制酸剤市場をリードしています)

●pHラジオカプセル使用による  
胃内のpHカーブ



①アルカマック  
②共通性制酸剤A  
③共通性制酸剤B  
④日局アルミゲル

### 特長

- 制酸力が大きい●速効性と持続性がある●強力な抗ペプシン作用
- 胃液成分によって制酸活性が低下しない●圧縮成形性が抜群
- 水分・温度に対して安定性がある

## 大協和化学工業株式会社

東京営業所：東京都中央区日本橋本町3-9-4 TEL(03)3667-8037  
本社営業所：香川県坂出市林田町4035 TEL(0877)47-4700

DM資料請求カードNo.20

PHARM TECH JAPAN ● Vol.21 No.8(2005) | 113(1373)

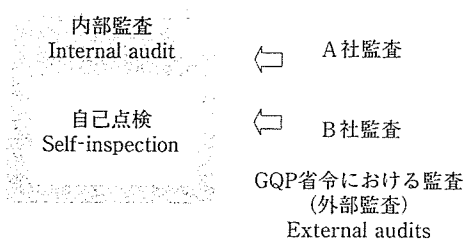


図3 自己点検，内部監査，および外部監査

し，かつ両者を必須なものとして捉えた。

医薬品・医薬部外品GMP省令では，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とどまらず，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，苦情他品質情報の処理や回収処理，または委委託先との契約，あるいは自己点検が適切に実施されていることの確認などがこれにあたる。こうした面の自己評価については自己点検だけでは不十分であり，製造所外の第三者を含めた内部監査が必要なゆえんである。

GQP省令における監査（外部監査：External audits）は製造所の品質保証システムの確認を製造販売業者の責任で行う行為，すなわち製造委託元である製造販売業者の品質方針に対するcomplianceの確認である。他方，第2.4章における内部監査は製造所の自律したGMPシステムの構築を目的として製造所自らの責任で実施する自社の品質方針のcompliance確認を目的とする。したがって，両者は異なる意図の下で実施されるものである（図3に，自己点検，内部監査，および外部監査の関係を表す概念図を示した）。しかしながら，GQP省令において製造委託先の製造所に対する監査が義務付けされる現状を考慮し，第2.40章では「内部監査は，GQP省令等に係る監査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」こととした。

### (6) 製品品質の照査(第2.5章)

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

消滅させ，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。

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，Q7AおよびCGMPでの要件となっている。Q7Aでの照査を例にすれば，製品品質の照査は，苦情・回収，不適など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検査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」に区分することが可能と考える。なお，今回改正されたバリテーション基準<sup>3)</sup>では，「工程管理の定期照査」が示されているが，「製品品質の恒常性のための照査」はこれを含むものである。

また，製造業者が製品品質の照査に係る年次報告書を作成することは，5年ごとのGMP適合性調査を調査とする際の根拠となり得ることからも，その有用性は大きい。

なお，第2.4章の第5項における安定性の監視測定には経時的な安定性評価と定期的な品質確認（市販後の安定性評価）の双方が含まれている。

### (7) 技術移転(第2.6章)

近年，研究開発から商業生産に至る技術移転の科学的かつ合理的な根拠が重要視されるようになり，また薬事法改正により委委託製造が自由化されたことを背景に，第2.6章を新設した。

研究開発から生産への製剤の技術移転では，開発過程でのピボタル(pivotal)な製造バッチと商業生産バッチ（プロセスバリテーションバッチ）の製造品質の一貫性(consistency)が，市販製剤における安全性と有効性も含めた製品品質の根幹であり，技術移転の目的とは移転前後における製造品質の同等性の確保にほかならない。同様の趣旨はQ7A第12.52章で示されており，本ガイドラインでも第12.62章で製剤に関して記述しているので参照されたい。ちなみに，開発過程でのピボタルな製造バッチとは，Phase 3の重要な臨床試験に使用された治験薬，生物学的同等性試験に使用された治験薬，および申請用安定性試験に使用された試料，などを意味している。

委委託製造等，市販後の技術移転においても，移転前後における製造品質の一貫性の確保という目的とその重要性は変わらない。

したがって，研究開発報告書等の技術移転に係る技術

文書では事項・データの列挙ではなく、当該の技術移転において「いかにして製造品質の同等性確保を達成できるか(達成したか)」ということを合理的・科学的に説明するに足るデータと論旨が要求される。

なお、「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」では技術移転の基本的な考え方が「技術移転ガイドライン」<sup>6)</sup>としてまとめられており、参照されたい。

## おわりに

医薬品製剤GMPのあり方については、本稿に記述した「品質管理監督システム(第2章)」のみならず、本ガイドライン全般で提示したものと異なるご意見もあろうと考えるが、筆者らの考え方に関しては本ガイドライン「解説」編における根拠説明をご参照いただければ幸いである。

「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」では本ガイドライン以外にも、すでに本文中で言及した技術移転ガイドラインおよび変更管理の基本要件に関する考察に加え、試験検査室管理ガイドラインがまとめられている<sup>9)</sup>。これらは包括的な指針である本医薬品製剤GMPガイドラインの、いわば各論にあたるものであり(図4)、各位が併せて参照されることを願うものである。

本ガイドラインをまとめるにあたり、パブリックコメ

### 医薬品製剤GMPガイドライン

- ・ 技術移転ガイドライン  
(座長 塩野義製薬・齋藤泉)
- ・ 試験検査室管理ガイドライン  
(座長 埼玉県衛生研究所・只木晋一)
- ・ 変更管理の基本要件  
(座長 東レ・秋元雅裕)

(敬称略)

図4 GMP関連ガイドラインの整備

ントをはじめ、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るとともに、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。

### 参考文献

- 1) 表1に示す過去3年の研究報告書は本ガイドラインも含め、次の国立医薬品食品衛生研究所薬品部のWebページで公開されている。<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>
- 2) 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)
- 3) バリデーション基準(平成17年薬食監麻発第0330001号)
- 4) 原薬GMPのガイドライン(平成13年医薬発第1200号)
- 5) 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)
- 6) 「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」で実施された他の研究報告書, すなわち, 技術移転・試験検査室管理に係る各ガイドライン, ならびに変更管理の基本要件に関する考察も, 1)と同じWebページで公開されている。

## 別表 医薬品製剤GMPガイドライン第2章 品質管理監督システム

### 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テ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を確認を含めること。
- 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テ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テ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。

### 2.6 技術移転

- 2.60 技術移転には研究開発から生産への技術移転と市販後の技術移転があるが、いずれの場合においても移転の対象となる技術及び品質に係る情報を文書化し、移転当事者間で必要な情報を共有化すること。
- 2.61 共有化すべき情報(文書)には例えば次のものが含まれる。
 

研究開発報告書：研究開発で得られた製造技術と品質に係る情報をまとめたもの。即ち、製剤の品質設計、原料及び資材、製法、規格、試験検査法等を明示し、それらの設定根拠を示すもの。

技術移転文書：技術移転の対象となる製剤について、製造法と評価法を含めその製品仕様と品質を定めた製品仕様書、及び製品仕様書にもとづいて作成された技術移転計画書/報告書、等。
- 2.62 技術移転における移転側と受け手側の双方ともに、移転に関する組織内の責任体制を明確にすること。
- 2.63 技術移転に係るすべての事項は品質部門が承認又は確認すること。
- 2.64 技術移転の最終段階において、プロセスバリテーション等により技術移転前後の製造品質の一貫性(Consistency)を確認すること。

GMPをめぐる動向について\*\*

檜山 行雄, 坂本 知昭\*

医薬品研究 Vol.37, No.1 別刷 (2006年)

財団法人 日本公定書協会



## GMPをめぐる動向について\*\*

檜山 行雄, 坂本 知昭\*

医薬品のGMPをめぐる動向について、改正薬事法、品質保証のあるべき姿に関する厚生労働科学研究の成果、及び国際動向としてICHの専門家会議における議論について説明します。厳密には本稿中に出てくる承認書の製造法の記載及びICHのQ8、製剤開発ガイドラインは、GMPではありませんが、非常に関連する重要な課題ですので合わせて説明します。

### 1. 改正薬事法のポイント

改正薬事法のポイントをTable 1に示します。承認・許可制度の中で一番大きな改正点は販売承認制度になることです。いわゆる元売りの業者がすべて責任を負うことになると同時に、全面的な委託製造が実現し、様々なビジネスモデルが誕生することになります。これにより業界全体が活性化し、競争力が上がるという点は非常に喜ばしいことと思えますが、一方で更なる安全性確保及び品質の十分な確保が重要課題となります。

品質の確保に注目しますと、製造法の承認書への記載を援助する体制としてマスターファイル制度の導入があります。これまで承認書に記載された合意事項は規格中心でしたが、今後は本来両輪であるべき規格と製造法から構成されることとなり、品質システム全体を記述することが可能になりました。そして、GMPが承認要件になりましたので承認審査とGMP調査の一体化が図られ、それに従って一貫した品質保証への支援が期待されます。

### 2. 新医薬品の開発過程

新医薬品の開発過程をFig. 1に示します。開発決

定後、前臨床段階で物性などのデータが取られ、臨床第II相試験あたりで製造法や分析法がほぼ確定されます。その後、技術移転が開始され、工場にその手法が移されるという流れで組み立てられています。

### 3. 製品開発と実生産

開発段階と実生産段階におけるそれぞれの機能、役割をTable 2に示します。開発段階では基礎的なデータの収集、製品設計、製造プロセス設計及び規格や試験法などの評価法の設計を行い、それによって、許容できる品質の範囲を決めることが開発段階での重要な機能です。一方、実生産段階では開発段階で得られた製造プロセスに従い、恒常的な品質の製品を製造することが重要な機能になります。

この、恒常性の確認のために品質試験を行います。先ほど述べたように、プロセスに従うことが非常に重要な条件ですので、それをもとにして品質試験での確認を行うことは重要なポイントです。一方、プロセスを管理せず、規格試験のみで判断することは、不十分な品質保証となります。

### 4. 品質保証の技術的三本柱

ICHの規格設定のガイドライン(Q6A)にある技術的三本柱をTable 3に示します。一つ目の柱は、規格は製品の品質並びに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つであるということです。また、規格は定められた製造プロセスを継続的にしている場合に初めて有効なものだということです。二つ目の柱は開発段階における徹底的な製品特性の解析が必要ということ、三つ目の柱は、GMPの遵守が必要と記載されています。

\* 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

\*\* 当協会主催の「医薬品の品質確保をめぐる諸問題」(平成17年2月18日:東京, 2月24日:大阪)における講演による。

Table 1 改正薬事法のポイント

承認・許可制度の見直し

- 元売承認制度の創設（製造・輸入承認から販売承認へ）  
元売業者（ライセンスホルダー）が医薬品を市場に供給するに当たり最終責任を負う。
- 全面的な委託製造の実現：ビジネスモデルの規制緩和
- 製造法の承認書への記載・マスターファイル制度の導入：'品質システム'の完全記述，ICH CTD からの必要性
- GMP が承認要件に（承認審査と GMP 調査の一体化）  
一貫した品質保証の支援

5. 品質保証の現状に対する懸念 (Table 4)

今までのことを踏まえたうえで、品質保証の現状に対する懸念について説明します。1番目は、現在の品質保証体制が、とすれば規格判定中心になっていることです。2番目は、GMP が品質システムとしての連携体制となっているか、形式的なことになっているのではないかと心配があります。例えば、書類を備えなければならないから備えているというように、本来の手順の機能を無視して形式を先行させるといったことです。3番目は法的な薬事法そのものだけではなく、通知や事務連絡が本当の意味の GMP、すなわち Good Practice の真ん中に Manu-

Table 2 製品開発と実生産

- 開発段階  
基礎データ収集，製品設計，プロセス設計，評価法設計を理化学試験，臨床試験，科学的判断に基づき行う。許容品質範囲（Proven Acceptable Range）を決める
- 実生産段階  
開発段階できめられた製造プロセスに従い製造し，品質試験（評価法の1部）の結果により恒常性を保証。  
（規格に適合だけでは不十分）

Table 3 品質保証の技術的三本柱 (ICHガイドラインQ6Aより)

- 規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つである。この方策としては、この他にも規格を設定する際の基礎とすべき。
- 開発段階における徹底的な製品特性の解析。
- GMP の遵守（例えば、適切な施設，バリデートされた製造工程，バリデートされた試験方法，原料の試験，工程内試験，安定性試験など）がある。

facturing という言葉が入るだけですが、Good Practice を勧めているのかどうか疑問となるところです。適切なガイドラインの発効ということも、行政側の重要な役割です。ご存じのように、現時点

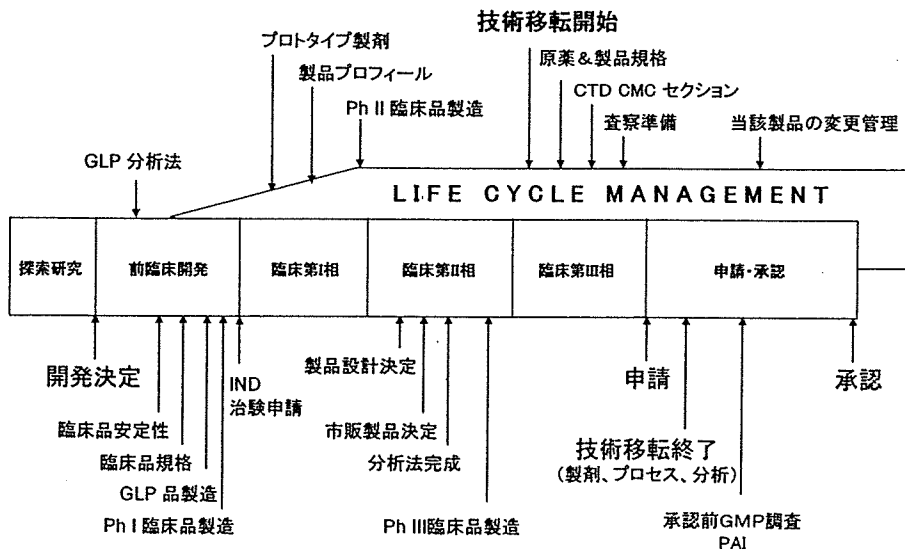


Fig. 1 新医薬品の開発過程

Table 4 品質保証の現状に対する懸念

- 規格判定中心の保証体制
  - GMP が品質システムとしての連携体制となっているか？（一形式主義が横行していないか？）
  - 法制が Good Practice を勧めているか？
  - 研究開発と工場との連携が十分か？
  - 製造法変更管理の不徹底。開発時との同等性
- 厚生労働科学研究 医薬品の品質管理システムのあり方・手法に関する研究 14年度から開始

で日米欧の中でGMPの包括的なガイドラインを有効していないのは日本だけです。4番目は研究開発と製造部門との十分な連携が図られているかどうかです。これは、研究開発から製造段階への情報の流れが非常に重要なポイントとなります。また、実生産後であっても変更にかかわる技術的な支援は、研究開発の組織や機能から行われることが重要です。

#### 6. 医薬品の品質関連の厚生労働科学研究班の構成 (Table 5)

以上のような懸念に対し、医薬品の品質保証を確保するためにどうあるべきかを主なテーマとして平成14年度より厚生労働科学研究班が組織され、平成14年度は品質管理のシステムのあり方、平成15年度は承認書機能やGMPの監査方針のあり方を検討してきました。これらの研究班ではガイドライン又は通知として出されるようなものが官民間の議論のベースになることを主目的としてきました。承認書の場合は、その研究成果として通知<sup>1)</sup>が発出されています。

##### 6.1 総合的な医薬品品質保証

GMPのソフトの研究班<sup>2)</sup>のフローをFig.2に示します。製品のライフサイクルを通して品質確保を目指すためにはどうしたらいいか、いろいろな背景が示されています。一つは薬事法改正で、GMP適合の承認要件への組み入れ、国内製造・輸入を単一ルール化し、海外GMP査察を導入することです。もう一つはICHでの議論も視野に入れることで、研究を進めてきました。その成果として総合的な品質保証の実現、重点的な監査と効率的な行政システム、減り張りのきいた製造管理とGMP査察、国際的整合性のある品質保証システムを作ることが最終目標です。

Table 5 厚生労働科学研究における医薬品の品質関連の研究班の構成

- ◆ 医薬品の品質管理システムのあり方・手法に関する研究
  - (主任研究者：檜山行雄・国立衛研)
  - ・ 医薬品製剤 GMP ガイドライン分科会 (座長：小山靖人・日本イーライリリー)
  - ・ 技術移転ガイドライン分科会 (座長：森川馨・国立衛研、齊藤 泉・塩野義製薬)
  - ・ 試験検査室ガイドライン分科会 (座長：只木晋一・埼玉衛研)
- ◆ 医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較
  - ・ 承認書機能・製造法記載 (主任研究者：奥田晴宏・国立衛研)
- ◆ GMP 監査方針・手法の研究
  - (主任研究者：青柳伸男・国立衛研)
  - ・ GMP 査察ガイドラインに関する分科会 (座長：西畑利明・参天製薬)

#### 6.2 医薬品の最新の品質管理のあり方・手法に関する研究—医薬品製剤 GMP ガイドライン分科会—

医薬品製剤 GMP ガイドライン分科会の目的は、Table 6 に示すとおり、原薬の GMP である ICH Q7A に相当するガイドラインを作成することです。これは改正 GMP 省令を補完するためのガイドラインです。研究の方針は、包括的なガイドラインを作り、GMP のあるべき姿を提案します。これは、国内の GMP 省令で示されたものだけではなく欧米の GMP との整合性にも配慮し、最終的に製造所の自立した GMP システムを支援するためのガイドラインを目指します。

##### 6.2.1 ガイドラインの特徴

医薬品製剤 GMP ガイドラインの特徴を Table 7 に示します。1番目は、対象を必ずしも新薬に絞っているわけではありませんが、医療用医薬品を想定しながら作成しました。それ以外の一般用医薬品についても、このガイドラインが使えるところは使って欲しいと考えています。2番目は、GMP に関するすべての関連の事項を包括したものになっていて、中には、GMP 省令に関連する事項も含まれています。3番目は、ガイドライン作成中の研究班の視点で必ずしも行政査察の評価事項が必要であるという見方で作ったものではなく、あくまでも製造所とし

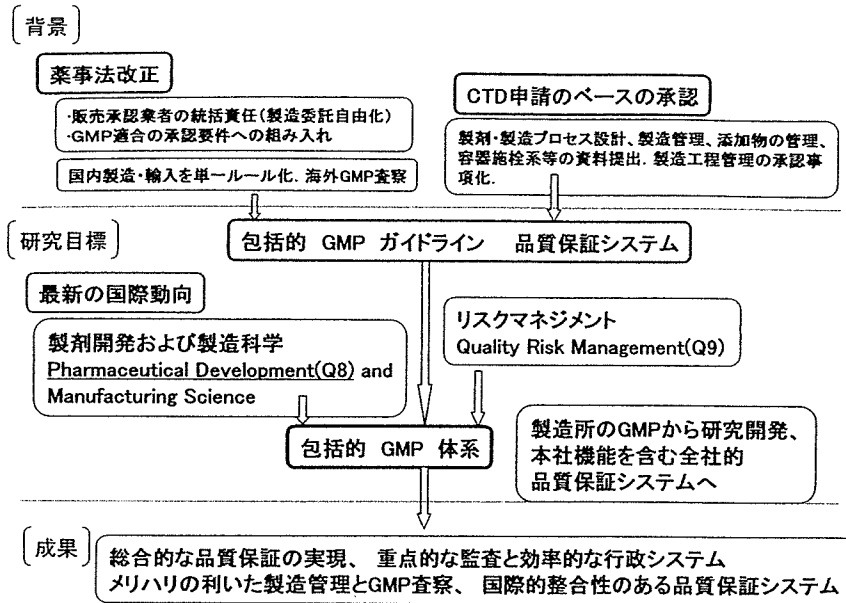


Fig. 2 総合的な医薬品品質保証 (製品の Life Cycle を通しての品質確保)

Table 6 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  
—「医薬品製剤GMPガイドライン」分科会—

<p>&lt;研究の目的&gt;</p> <p>ICH Q7Aのような医薬品 GMP ガイドライン案の作成</p> <p>⇒改正 GMP 省令を補完するガイドライン</p> <p>&lt;研究の方針&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・包括的な GL案として GMP のあるべき姿の提案</li> <li>・国内 GMP 省令だけでなく、欧米の GMP との整合性に配慮</li> <li>・製造所の自立した GMP システムの構築を目指す</li> </ul>
---

Table 7 医薬品製剤GMPガイドラインの特徴

<ul style="list-style-type: none"> <li>・直接の対象は「医療用新薬」、その他にも適用を推奨</li> <li>・GMPに係る全ての要件を包括 ⇒GQP 省令に関連する事項も含む</li> <li>・医薬品受託製造専門業者を考察の前提とする ⇒製造所における GMP の適切な実施方法の具体化 行政査察等における評価事項を示すことを意図していない</li> </ul>
--

て何をすべきかという観点から作成しています。

前項で述べたように、GMP ガイドラインのベースとしたのは ICH Q7A です。Table 8 に ICH Q7A を製剤 GMP の立場から見直したガイドラインの特徴を示します。まず一つ目は合意された内容をそのまま製剤に適用することが可能です。二つ目は原薬特有の項目は外し、製剤に必要なものを入れることです。ここでは、必ずしもその GMP 省令にある項目に限定しているわけではなく、GMP のあるべき姿をガイドラインに盛り込もうということです。

6.2.2 医薬品製剤 GMP ガイドラインの構成

GMP ガイドラインの項目を Table 9 に示します。

Table 8 ICH Q7Aを製剤GMPの立場から見直した医薬品製剤GMPガイドラインの特徴

<ol style="list-style-type: none"> <li>① Q7A の記述内容をそのまま採用できる項目</li> <li>② 原薬特有の項目で、製剤に直接適用できない項目</li> <li>③ Q7A に記述がなく、記述すべき製剤特有の項目又は一般的な GMP の現状から規定すべき項目</li> <li>④ 上記①～③を通じてわが国の GMP 省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる項目</li> </ol>
---

### 6.3 医薬品の最新の品質管理のあり方・手法に関する研究

#### —技術移転ガイドライン分科会—

技術移転ガイドラインの分科会の目的及び基本方針を Table 10 に示します。委託製造が自由化される改正薬事法下では研究開発から工場への連携がますます重要になってきます。もともと技術を保有しているところから新たに始めようというところへの技術移転が重要となるからです。

ガイドラインの基本方針は、一つ目は、品質の一貫性の確保です。二つ目は品質と規格の整合性ですが、これは非常に難しいことでありますが、意図した品質設計にマッチした規格を設定すべきだとガイドライン中に述べられています。3番目は文書管理、技術情報の更新です。

研究班において考慮した技術移転のポイントを Table 11 に示します。1番目は技術移転とは、製造に必要な技術情報を引き渡すことです。2番目は、その情報である知識、経験、ノウハウなどには形がないことです。3番目は、いつ、どこで、誰に、何のために、何を、どのようにということが非常に重要です。4番目は、技術移転は形がないものなので

Table 9 医薬品製剤GMPガイドラインの構成

#1 序文	#11 試験検査室管理
#2 品質マネジメント	#12 バリデーション
#3 従業員	#13 変更管理
#4 構造及び設備	#14 不合格及び再使用
#5 工程設備	#15 苦情等品質情報
#6 文書化及び記録	#16 回収
#7 原材料等の管理	#17 受託製造業者
#8 製造及び工程内管理	(試験検査機関を含む)
#9 包装及び表示	#18 代理店、仲業者
#10 保管及び出荷	等

Table 10 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

#### —「技術移転ガイドライン」分科会—

<ガイドライン作成の背景・目的>
開発から製造への品質の一貫性の確保
⇒設計品質の製造品質としての確実な再現性
<ガイドラインの基本方針>
・一貫性(consistency)の確保
・品質と規格の整合性
・文書管理と技術情報の更新

Table 11 技術移転とは？

- 製造に必要な技術情報の移転側(研究開発部門、委託者)から被移転側(製造部門、受託者)への引渡し
- 技術情報(知識、経験、ノウハウ)は無形である
- 5W1Hの重要性(いつ、どこで、誰から誰に、何のため、何を、どのように)
- 文書化の重要性(無形のもの移転)
- 移転側と被移転側間の技術交流による相互確認の重要性
- 文書、技術交流が技術移転の両輪
- 移転の経過の保証と第三者による検証・追跡

文書化が重要です。しかし、文書があればよいかというそれだけではなく、5番目の移転側と非移転側の技術交流による相互確認も重要です。どちらか片方だけでなく、6番目のように文書と技術交流の二本立てが重要です。7番目は、技術移転の経過保証と第三者から見て検証あるいは追跡可能になることが望まれることです。技術移転ガイドラインの構成を Table 12 に示します。

### 6.4 医薬品の最新の品質管理のあり方・手法に関する研究

#### —試験検査室ガイドライン分科会—

三つ目のGMPガイドラインは、試験検査室のガイドラインに関することです(Table 13)。このガイドラインの目的は、GQP若しくはGMPの管理下にある医薬品の試験検査業務を行う試験検査室で、推奨される管理の指針を示します。このガイドライン中に書かれているのは、試験検査業務や管理だけではなく、項目によって品質保証や製造に関連する業務の推奨事項も含まれます。ただし、各々の試験項目や個別のいわゆる技術的な項目は含んでいません。また、試験検査室が自社あるいは委受託かは問わず、包括的に扱っています。

試験検査室管理ガイドラインの概要を Table 14

Table 12 技術移転ガイドラインの構成

- 技術移転プロセスの概説
- 技術移転の手順と形式
- 研究開発報告書
- 製品仕様書
- 技術移転情報の例示
- 技術移転文書作成の留意点

**Table 13** 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  
—「試験検査室ガイドライン」分科会—

<作成の目的>  
GQP, GMP の管理下で医薬品の試験検査業務を行う試験検査室で推奨される管理の指針を示す

<適用範囲>

- ・試験検査業務の管理に推奨される項目を中心  
⇒項目によっては品質保証, 製造に関連する業務の推奨事項も含む
- ・理化学, 微生物試験など, 個別分野での項目は含まない
- ・自社・委受託の別も含め, 試験検査室の規模や形態は問わない
- ・各試験検査室の実情に合わせてガイドの関連部分を業務の参考として活用してもらう

に示します。一部は作成に先立って平成14年にご協力いただいたアンケートの調査結果を参考とした実態を考慮して Good Practice を盛り込んでいます。また, 当然ながら先ほど紹介した医薬品製剤 GMP ガイドラインの下に位置づけられることを念頭に置いて作成しました。ベースとなる基準は, ISO の基準に準じた管理上の推奨事項と技術的な推奨事項の二つに整理して議論を進め, 更に項目は試験検査業務の流れに沿って構成しています。

試験検査室管理ガイドラインの具体的な項目を Table 15 に示します。

以上これら三つのガイドラインは, 研究班の成果物として4月の初めまでには完成します。研究班の願望としては, 事務連絡など何らかの形で公表して欲しいと考えております。取りあえずは, GMP の事例集の付録に収載される予定です。なお, ガイドライン案については, 平成16年度までのものは国立衛研薬品部のホームページに掲載しています。

**Table 14** 試験検査室管理ガイドラインの概要

- ・試験検査室の現状(実態アンケート, H14年度)を参考とした Good Practice の盛り込み
- ・「自社試験検査室」と「受託試験検査機関」双方の包括的な扱い
- ・「医薬品製剤 GMP ガイドライン」の下位の位置付けを念頭においた記載内容
- ・「ISO/IEC17025」に準じた, 「管理上の推奨事項」と「技術的推奨事項」の二つに大別
- ・項目は概ね試験検査業務の流れに沿って構成
- ・記載内容の重複を容認(重要事項の欠落を防止)

**Table 15** 「試験検査室管理ガイドライン(試案)」の項目

- #1 序文  
はじめに/目的/適用範囲
- #2 管理上の推奨事項  
組織/品質システム/文書管理/記録の管理/逸脱管理/自己点検及び内部監査/委受託における確認事項
- #3 技術的推奨事項  
従業員・教育訓練/施設及び環境/規格・基準の把握/試験の方法の適格性評価/設備・装置及び校正/試薬・試液/標準物質/試験検査の計画/検体採取/検体の管理/試験検査の実施/試験検査結果の保証/試験検査の判定及び報告/参考品管理/安定性モニタリングシステム

7. 承認書の機能

承認書の記載に関して説明します。Table 16 の左側は現行の承認書, 右側が改正薬事法の品質関係の部分です。従来は規格及び試験法だけで, 製造法の記載は, かたちはあっても実質はないという状態でしたが, 今後は, 品質保証の両輪である製造法及びプロセスの管理と規格への適合のため, そのあるべき姿に従って承認書の機能が充実されました。したがって, 従来の規格及び試験法だけではなく, 製

**Table 16** 承認書(法的部分, 日本独自)の機能

従来の承認書	改正薬事法における承認書
<ul style="list-style-type: none"> <li>・規制当局との合意事項の記載</li> <li>・製品の適格性(出荷の適否)の判定の基準</li> <li>- 規格</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・規制当局との合意事項の記載</li> <li>・製品の適格性(出荷の適否)の判定の基準</li> <li>- 規格</li> <li>- 製造方法</li> <li>- 製造工程管理の基準</li> <li>- 製品標準書, 標準操作手順書の適格性の判定基準</li> <li>・重要な変更管理の記録</li> </ul>

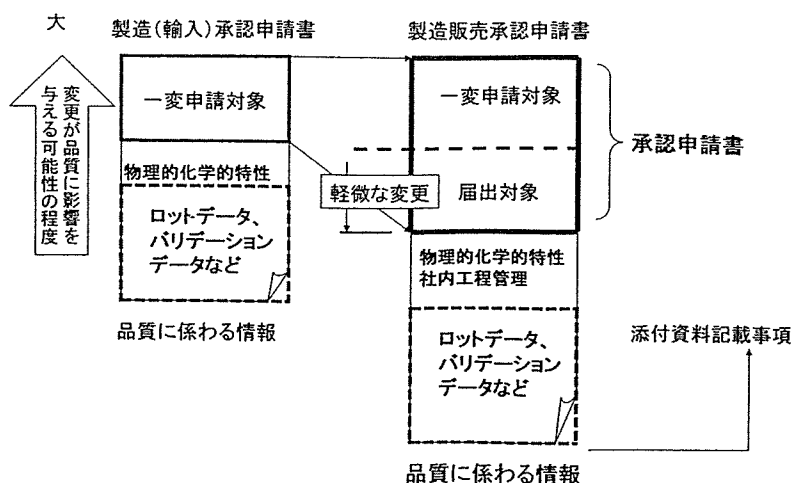


Fig. 3 CTD 申請・改正薬事法下における承認申請書のイメージ

造方法及び製造方法の中にある管理手法も含めて承認書に記載することになります。

新薬の承認申請書類のイメージを Fig. 3 に示します。左側が現在の承認書に書かれているもので、すべて一部変更申請が必要でしたが、新しい制度では官民とも効率化を考え、一部変更承認部分とそれ以外の届出で承認内容が変更できる部分とに分けました。この変更部分の切り分けが一変対象であるか届出対象であるかは、企業側があらかじめ申請書の中で説明、提案します。

#### 7.1 化学薬品原薬に関する製造方法の記載内容

Table 17 に記載されている文言自体は通知りと多少違うかもしれませんが概念的には同じことが記載されています。原薬に関する製造方法の記載内容は、製剤でもほぼ同じですが、出発原料から以下全部の工程に従って記載します。出発原料の定義は、先ほどから説明している ICH Q7A に相当する原薬 GMP のガイドラインの定義に従って決定します。

ここで、反応工程が一工程のみの記載は、その出発物質の品質が直接最終製品に影響を与えますので、このような管理方法は避けるべきです。これは、先ほどから説明しているように、出発物質の多くは、品質の試験だけで規定されていることがほとんどですが、品質の試験とは製造方法を限定した上で初めて成り立つものですから、品質試験だけで適格性を見ることに関しては、リスクが高いといえます。

Table 17 化学薬品原薬に関する製造方法の記載内容

- 出発物質から原薬の一次包装工程までの全工程を工程に従い記載する。ただし、二次包装が安定性確保などの機能を持つ場合は含める
- 申請者は原薬の品質確保に必要な工程から記載する。出発物質は、「原薬 GMP ガイドラインについて」(平成 13 年 11 月 2 日医薬発第 1200 号)<sup>9)</sup>において示された定義に従い、決定する。ただし、反応工程が 1 工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。

#### 7.2 化学薬品製剤の製造法記載

製剤については、Table 18 に示すように、原材料から包装・表示工程まで全工程に従い記述します。品質の恒常性確保に必要なものを選択して記載し、操作条件には目標値/設定値を記載しても構わないことになっています。この目標値/設定値の概念と、具体的な運用に関しては後ほど説明します。

#### 7.3 製剤の重要工程

製剤の重要工程を Table 19 に示します。特に管理が必要な工程は、定義にあるとおり、製品が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験その他関連あるパラメータを含む工程です。重要工程の例としては、含量の低い固形医薬品を製造する場

Table 18 化学薬品製剤の製造法記載

- ① 原材料から製剤の包装・表示工程までの全工程に従い記載する。
  - 製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述する。
  - 操作条件等は目標値/設定値を記載しても良い。
  - 原材料の量、重要工程、プロセス・コントロール、装置、操作条件（速度、温度、圧力、pH、時間等）等を適切に記載する。
- ② 製造工程のうち①で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために実施される管理手法（プロセス管理値、判定基準、概略の試験方法など）
- ④ 品質に重大な影響を与える原材料の規格及び試験法を記載する。（成分及び分量欄に記載されているものは除く）
- ⑥ 中間製品の規格及び概略の試験法。ただし、中間製品の規格が製品の出荷試験の一部として実施される場合は詳細な試験法
- ⑦ 製品の品質に影響を与える包装材料の材料名
- ⑧ 包装材料の製造元及び型番または規格

Table 19 製剤の重要工程

製品が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程

- 低含量固形製剤の混合工程、造粒工程、整粒工程、輸送工程及び打錠工程
- 固形製剤の溶出特性を決める工程
- 製造スケールが製品規格に影響を及ぼす工程。混合工程、造粒工程、薬液調製工程、ろ過工程、凍結乾燥工程、最終滅菌工程など
- 無菌操作を用いる製造法における、バイオバーデンを決める原材料管理、プロセスフィルター管理など

合の混合や造粒工程、固形製剤の溶出特性影響を与える工程などがあります。その他無菌工程においてはバイオバーデンを決定するような原材料の管理など諸々のプラクティカルになるポイントがあります。

7.4 一変承認対象事項の考え方（製剤）

一部変更申請が必要な部分の考え方は、Table 20に示すように、一つは行政によるダブルチェックが必要な事項、すなわち行政側がデータの審査をする必要があると判断される部分です。もう一つは、製造工程等が個別に異なり、企業側の説明、提案と審

Table 20 一変承認対象事項の考え方（製剤）

- 行政による Double check が必要な事項
- 承認申請時の製造工程評価に用いた方法では評価できない可能性がある場合。
  - ・ 例えば、同じ湿式造粒であっても、高速攪拌造粒と流動層造粒ではメカニズムが異なり、均一性、溶出性、安定性に影響が出る可能性が高い
  - ・ 一次容器の材料変更は製品の保護機能(安定性)あるいは包装材料からの相互作用(溶出など)で安全性、安定性に影響を与える可能性が高い

査側の審査が必要であると考えている部分です。中でも造粒工程の変更や一時包装材料の変更などは非常に重要な変更と考えています。

8. 新医薬品等における審査・査察の枠組み

改正薬事法における審査、査察の流れを Fig. 4 に示します。まず承認申請書には一変対象となる項目と軽微変更となる項目をあらかじめ提案します。規制当局である審査側はこの切り分けを含めて審査をします。ほとんどの場合はパイロットスケールのデータによって申請をすると思われませんが、その後、GMP 調査の申請時期に当たる頃に実生産ロットによるデータ収集を行い、追加の添付資料、あるいは概要を提出すると共に、同時に承認申請書の差し替えを行うことになると思います。まだ詳しく決められてはいないと思いますが、それに対して審査が終了して実生産に基づく承認書が提案された時点で、承認前の GMP 調査が行われることとなります。

9. 幅記載と目標値/設定値

7.2 で説明した目標値/設定値は、承認書へ直ちに記載したものには法的な縛りが出てくることに対して柔軟な運営ができるように考えたものです。Fig. 5 に示すとおり、目標値はそれぞれ達成が期待される目標の数値で、設定値は何かのプロセスの設定をしたときの数値です。承認書の記載の様式としては、一つ目は承認書に最初に幅記載しているものは、目標値/設定値という考え方をしないときです。また、この幅自体が非常にクリティカルなケースの場合は上下あるいは左右の幅を記載します。この場合のこの部分は法的に超えられないということとなります。

二つ目が目標値/設定値の概念です。承認書には



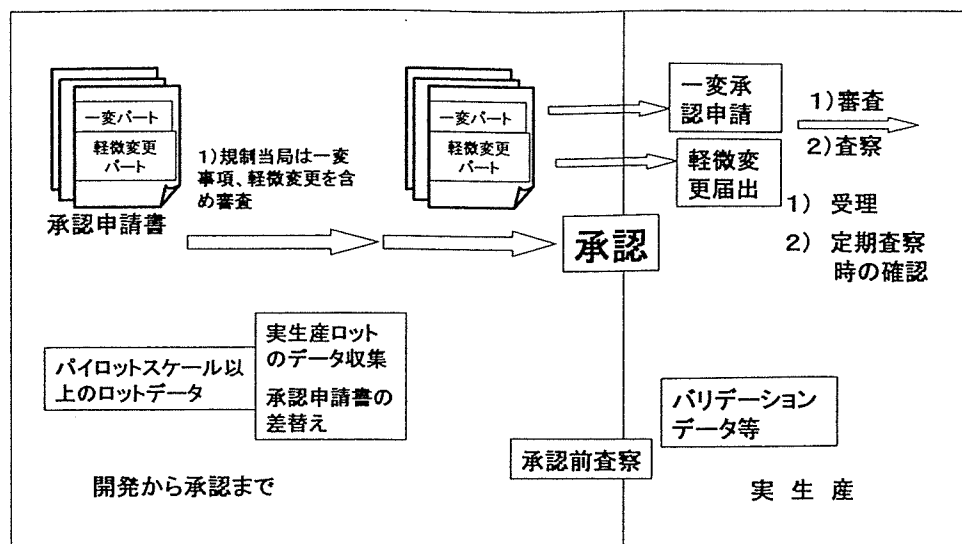


Fig. 4 新医薬品等における審査・査察の枠組み

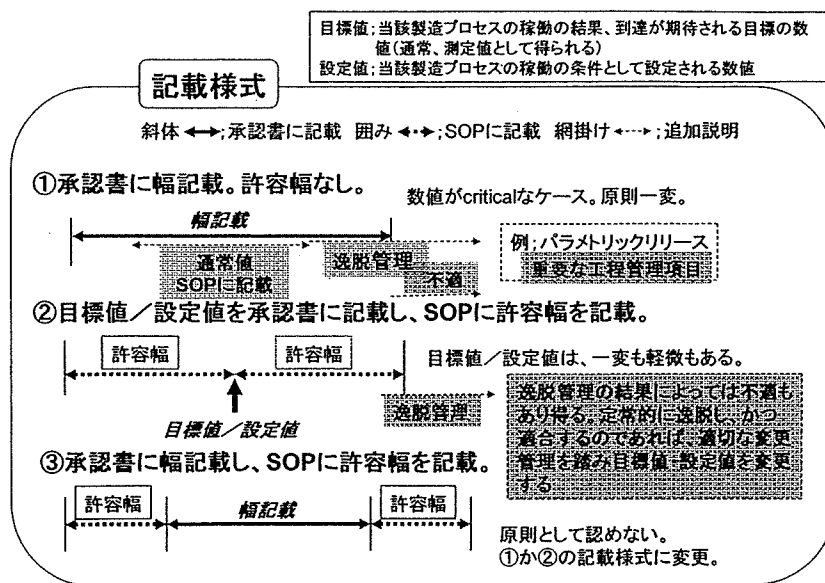


Fig. 5 幅記載と目標値/設定値

目標値/設定値を記載し、その許容幅をSOPに記載します。SOPに記載された許容幅はGMP上で管理します。GMP上の管理とは、自社で管理することです。規格が管理幅ぎりぎりになると、逸脱管理のフローに従って処理することになります。もし毎回逸脱管理をしなければならない場合は、承認書の目標値設定の変更をしなければ

りません。この場合は、軽微変更の場合も一変の場合もあり得るといふ制度です。

三つ目は承認書に幅記載し、更にSOPに許容幅を記載するケースですが、現時点では原則として認められませんので、前述した一つ目、又は二つ目の様式に変更していただくことになります。

### 10. GMP 査察方針・手法の研究

GMP 査察のガイドライン作りをしている研究班について説明します。この研究班は行政向けのニーズに基づいて組織したもので、Table 21 に示すようにガイドライン案の作成、GMP 査察のシステム制度の導入の提案、書面査察の基準の作成、査察のチェックリストの提案等を行っています。

#### 10.1 GMP 査察方針の設定の意義 (Fig. 6)

GMP 査察の方針を決めるために、査察をする側、される側どちらも達成すべき最終目標をはっきりと認識しておくことが必要です。更にその目標を公表すべきということです。そして最終的なゴールは、薬を受け取る患者側の利益を改めて認識し、有効性、安全性を保証するにはどうしたらいいのかを考えることです。査察自体がゴールではなく、査察を受けて通ることがゴールでもありません

GMP 査察の基本方針を Fig. 7 に示します。査察する側にとって薬の品質確保が最終的なゴールですが、具体的な査察内容は GMP, あるいは GQP 省令に含まれている品質システムの遵守状況をチェッ

クすることです。一方、査察を受ける側は、自らが行っていることに関してチェックを受けますが、受ける側のゴールは、他者によるチェックを受けることにより、更に自らのシステムを改善し、より適切に品質が確保された医薬品を世の中へ出していくことです。

### 11. 研究班からの報告

#### 11.1 GMP 査察のシステム化

研究班からの報告を紹介します。Table 22 に示すように、研究班では GMP 査察のシステム化を提案しています。現在は品目別で査察をしていますので、特定の品目の場合、指摘事項は当該工場に留まる可能性があります。システム化することにより、その査察結果が全体のシステムの評価として出てきます。これは、特定の品目、当該工場だけではなく、他に工場がある場合には、すべてのその他の自社工場にも影響を与えることを期待し、製造販売業にフィードバックされることを考えています。更にシステム化することにより、査察の効率化、査察の効果の拡大が期待されます。

#### 11.2 システム査察の分類

具体的に提案されているシステムは Fig. 8 に示すとおりです。これは、海外のものをそのまま採用したのではなく、米国の FDA が採用しているシステム査察の方法を精査し、日本流に焼き直したものです。

Table 21 GMP査察方針・手法の研究

1. GMP 査察ガイドライン案の作成
2. GMP 査察のシステム制度の導入提案
3. GMP 査察分類と査察プログラムの“書面査察基準手法”
4. GMP 査察評価基準について
5. 査察チェックリストの提案

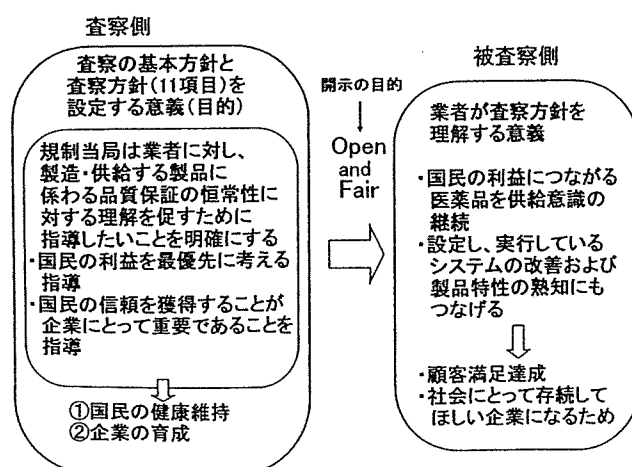


Fig. 6 GMP 査察の方針の設定の意義

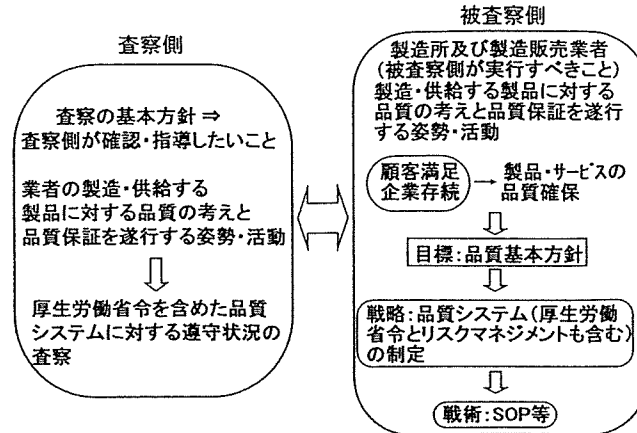


Fig. 7 基本方針

Table 22 GMP査察のシステム化

<p>現行：品目別，一般的なアプローチ 指摘事項の波及効果は特定の品目，当該工場に留まる場合が多い</p> <p>提案：GMP要件をいくつかのシステムに分類し，システムとして評価</p> <p>1) 査察の効率化 特定の品目ではなく，システム自体の構築度，機能性を評価</p> <p>2) 査察効果の拡大 指摘事項の波及効果は当該システム全体に及ぶ 他の自社工場がある場合は全ての他の自社工場にも及ぶ</p>
--

が重要ですが，現在の問題点を具体的に述べますと，活動の多い企業ほど査察を多く受けることとなりますので，リスクマネジメントの管理の考えから査察資源の投入される量的な配合が正しいかどうか一部に疑問が残ります。この研究班ではリスクベースで査察のメリハリをつけることを提案しています。GMP 査察はあくまでも手段であって，目的ではありません。GMP 査察により適切な品質保証のシステムが構築されており，国民（患者）の利益となるような有効性と安全性の確保された医薬品の恒常的な供給が達成可能であることを確認する手段であることを明確に示すことが重要です。

11.3 リスク評価に基づく査察方法・頻度

(Table 23)

査察の方法はシステム化によって効率化すること

12. ICH ガイドライン (Table 24)

GMPをめぐる国際動向について説明します。平成16年11月に横浜でICHの専門家会議が開催さ

共通システム	品質保証システム	←
	構造設備システム	
	原材料システム	
	包装・表示システム	
	試験室管理システム	
特有システム (製造業区分)	製造システム	←
	無菌	
	一般	
	生物由来	
	放射性	
	表示・包装・保管	

Fig. 8 システム査察の分類

Table 23 リスク評価に基づく査察方法・頻度

- 1) 現状の GMP 査察
  - 企業活動が活発な企業ほど、GMP 査察を受け  
る機会が多い
  - 従来の製品のみを製造している企業は GMP 査  
察の機会が少ない  
医療現場に大量の医薬品を供給している企  
業に査察資源を入力しており、量的な観点  
からはリスク的な査察資源の配分と言える
- 2) リスク評価の変更
  - 患者さん等のリスクに基づいて査察資源を効  
果的に投入
  - リスクの大きさ
    - = 危害の重大性×発生頻度×出荷数量
    - = 企業の GMP レベル×出荷数量
  - リスクの高い (GMP レベルの低い) 企業に査  
察資源を入力
  - 企業内でのリスクの高い (GMP レベルの低  
い) システムに査察資源を入力

GMP 査察は手段であって、目的ではない。

Table 24 ICH ガイドライン Q8 「製剤開発」

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、製造変更の自由度が増大することも目的とする。  
昨年 11 月の横浜会議でステップ 2 合意

れましたが、この中で Q8 (製剤開発のガイドライン) が合意され、ステップ 2 になりました。その後日本語訳でコメントを求めるステップ 3 になります (平成 17 年 5 月 2 日付事務連絡にて意見募集された)。

このガイドラインの目的は、製剤開発研究の内容が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 GMP 査察が可能になることです。また、更に開発時から高度な製造科学に関する研究が行われることによって、製造変更の自由度が増すことも目的としています。この自由度が増すということは企業側だけでなく、官側にもメリットがあります。

12.1 Q8 EWG での認識

Table 25 に専門家会議での認識を示します。1 番

Table 25 Q8 EWGでの認識

1. 製品の品質及びパフォーマンスは効果的なデザイン (製品設計) と効率的な製造プロセスにより達成・保証される
2. 工程パラメータがどのように製品品質へ影響を与えるのかを系統的に理解することによる製品規格の達成
3. 効果的な継続的改善と継続的でリアルタイムな品質保証の実施能力

目は、製品設計によって品質を作り込み、更に効率的な製造プロセスを設計することによって品質保証が達成されることです。2 番目は、工程のパラメータがどのように製品品質へ影響を与えるのかを系統的に理解することによる製品規格、品質保証が達成することです。3 番目は、効果的な継続的改善と継続的でリアルタイムな品質保証の実施能力が、新しいパラダイムで可能になるということです。

12.2 デザインスペース (Fig. 9)

デザインスペースという概念は全く新しい概念ではなく、品質を保証可能とするプロセスパラメータの許容範囲のことで、主に製造のパラメータの幅等を示したものです。この概念には、処方の方非常に小さな動きもデザインスペースの中に含まれております。

12.3 プロセス=品質と評価能力

Fig. 10 は開発のプロセスの中で品質が創り込まれていることを示しています。開発段階でいろいろな製造プロセスを検討した結果、実際に許容される範囲が決まります。試験の評価については、全部を評価することはできないのは自明ですが、Fig のような平面自体が前項のデザインスペース中に含まれますので、実際には製造のプロセスの内側に管理されるということです。Fig の中央にある丸は、実製

品質を保証可能とするプロセスパラメーターの許容範囲のこと。

時にこの概念は処方の方の特性を維持するための許容範囲としても適用可能である。

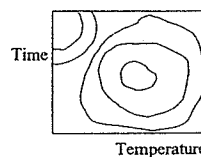


Fig. 9 デザインスペース