



# テオフィリン錠製錠プロセスの近赤外分光学的解析

○坂本知昭<sup>1</sup>、中山幸治<sup>2</sup>、笹倉大督<sup>3</sup>、川西 徹<sup>1</sup>、檜山行雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所薬品部、<sup>2</sup>東和薬品株式会社、<sup>3</sup>ブルカーオプティクス株式会社

## 目的

筆者らは、様々な分光法を横断的に用いることにより、それぞれの分光法の特性を活かして製剤の品質特性を異なる多角的分光解析手法(Global Spectroscopy)による品質評価アプローチを提案している。その研究の一環として近赤外分光法を中心とした赤外線領域の電磁波を用いた分光法に着目し、代表的な製法である直打法、流動層造粒法及び攪拌造粒法による錠剤工程から得られた固相成分及び造粒物の分光学的特徴について比較し、組成成分の分子内局所振動及び分子間振動を利用した振動分光学的変化の解析及び化学情報の取得を目的とした研究を行っている。特に結合音領域で観察される吸収は、分子がつまみX-H部分の周囲の環境によってX-Hの振動の赤調和性が影響を受けることが予想される。本研究ではテオフィリンを主要成分(10 w/w%)としたモデル錠方について、3種類の異なる錠剤プロセスにより異なる固相成分を調製し、近赤外領域を中心とした振動分光学的特徴を用いた品質特性の違いを検討した。また中赤外及び遠赤外(FIR)/テラヘルツ領域から得られる分光情報との組み合わせによる分子レベルでの製造工程メカニズムの解明を試みた。

## 検討中の錠剤プロセス(処方同じ)

主要成分: テオフィリン(約10%)、主添加物: 乳糖一水和物(約50%)

錠剤プロセス	造粒物	錠剤
直打法	造粒物	錠剤
流動層造粒法	造粒物	錠剤
攪拌造粒法	造粒物	錠剤

錠剤プロセスの違いが与える分光学的な特徴を抽出、振動分光学的考察を中心に錠剤プロセスで起こっていることを調べる。

## 測定装置及び測定条件

● NIR測定 MPA FT-NIR分光器 (Bruker Optics社製)	● MIR-FIR測定 FT-RS300分光器 (JASCO社製)
波数測定範囲 : 12000~4000 cm <sup>-1</sup>	波数測定範囲 : 4000~400 cm <sup>-1</sup>
分解能 : 4 cm <sup>-1</sup>	分解能 : 220 ~ 30 cm <sup>-1</sup> (1~71Hz)
積算回数 : 64 回	積算回数 : 4 cm <sup>-1</sup> 64 回(MIR) 512 回(FIR)

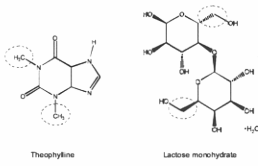


図1 テオフィリン及び乳糖一水和物の化学構造

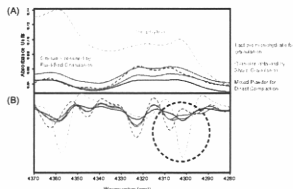


図2 直打錠用固相成分(青線)、攪拌造粒錠(赤線)及び流動層造粒錠(緑線)のATR-IRスペクトル(O-H伸縮結合音領域)(オレンジ線はテオフィリン、黄線は乳糖一水和物)(A: オフセットスペクトル、B: 二次微分スペクトル) 錠剤間で異なる製造工程の違いによる吸収の変化が観察された。

## まとめ

- ▶ O-H結合音領域において錠剤工程の違いが検出できた。
- ▶ 波長の違いが生じた部分はテオフィリンと乳糖一水和物由来の吸収が観察され、テオフィリンの[N(OH)]及び乳糖一水和物の[CH<sub>2</sub>OH]部分のC-H伸縮振動及びO-H変形振動の結合音由来の吸収であると帰属した。
- ▶ 中赤外スペクトルにおいて、攪拌造粒法ではテオフィリンのO-H伸縮振動[N(OH)]由来の吸収が消失(シフト?)し、当該振動が攪拌造粒工程において影響を受けている可能性が示唆された。
- ▶ 中赤外スペクトルにおいて、テオフィリンとHPC-Lの攪拌造粒物ではテオフィリンのC=O伸縮振動が消失(シフト?)し、当該振動が攪拌造粒条件下において相互作用等の影響を受けている可能性が示唆された。
- ▶ 4300 cm<sup>-1</sup>付近の吸収の変化について、テオフィリンとHPC-Lの攪拌造粒物間で両者の変化が観察された(乳糖とHPC-Lでは観察されていない)ことから、テオフィリンとHPC-Lとの相互作用が同変化に影響を及ぼしている可能性が示唆された。
- ▶ 【参考】テオフィリンとHPC-Lの攪拌造粒物の遠赤外/テラヘルツスペクトルでは、テオフィリンに特徴的な2つの吸収が消失した(テオフィリンの結晶構造を構成する水素結合等のネットワークに変化が生じている可能性が示唆された)。

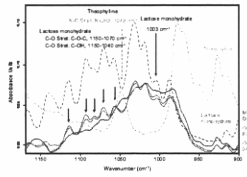


図3 直打錠用固相成分(青線)、攪拌造粒錠(赤線)及び流動層造粒錠(緑線)のATR-IRスペクトル(O-H伸縮結合音領域)(オレンジ線はテオフィリン、黄線は乳糖一水和物)(A: オフセットスペクトル、B: 二次微分スペクトル) 錠剤間で異なる製造工程の違いによる吸収の変化が観察された。

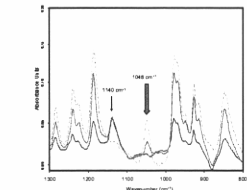


図4 テオフィリンとHPC-Lの攪拌造粒錠(1+H+W)、赤線)及び攪拌造粒錠(1+H+W)、青線)のATR-IRスペクトル(O-H伸縮結合音領域)(オレンジ線はテオフィリン、黄線は乳糖一水和物)(A: オフセットスペクトル、B: 二次微分スペクトル) 2成分の攪拌造粒法でO-H伸縮振動は観察されなかった。

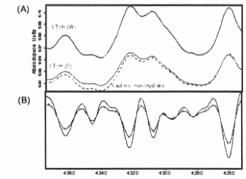


図7 乳糖一水和物とHPC-Lの攪拌造粒錠(1+H+W)、赤線)及び攪拌造粒錠(1+H+W)、青線)のATR-IRスペクトル(乳糖一水和物由来のC-H伸縮振動)(オレンジ線は乳糖一水和物、黄線は乳糖一水和物)(A: オフセットスペクトル、B: 二次微分スペクトル) 2成分において、乳糖由来のC-H伸縮振動は観察されなかった。

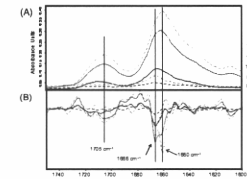


図5 カルボニル吸収帯付近のテオフィリンとHPC-Lの攪拌造粒錠(1+H+W)、赤線)及び攪拌造粒錠(1+H+W)、青線)のATR-IRスペクトル(A: オフセットスペクトル、B: 二次微分スペクトル) HPC-Lの存在下でテオフィリン由来のC=O伸縮振動は観察された。

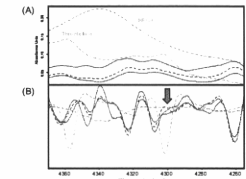


図8 テオフィリン、乳糖一水和物及びHPC-Lの攪拌造粒錠(1+L+H+W)、赤線)及び攪拌造粒錠(1+L+H+W)、青線)のATR-IRスペクトル(A: オフセットスペクトル、B: 二次微分スペクトル) HPC-Lの存在下で攪拌造粒法で得られた条件下で攪拌造粒の影響が認められた。テオフィリン(乳糖一水和物)由来のC=O伸縮振動は観察されなかった(データは示していない)。

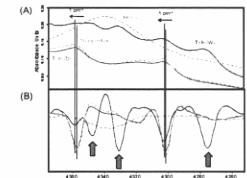


図6 テオフィリンとHPC-Lの攪拌造粒錠(1+H+W)、赤線)及び攪拌造粒錠(1+H+W)、青線)のATR-IRスペクトル(オレンジ線はテオフィリン、黄線は乳糖一水和物)(A: オフセットスペクトル、B: 二次微分スペクトル) 攪拌造粒条件下においてテオフィリン由来のC=O伸縮振動は観察された。

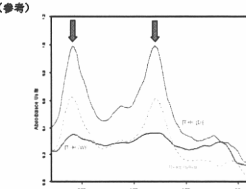


図9 テオフィリンとHPC-Lの攪拌造粒錠(1+H+W)、赤線)及び攪拌造粒錠(1+H+W)、青線)のFIR/テラヘルツスペクトル(オレンジ線はテオフィリン、黄線は乳糖一水和物) テオフィリンに特徴的な2つの吸収が攪拌造粒条件下において観察された。

日本薬学会第131年会発表要旨

錠剤プロセス解析のための振動分光学的アプローチ

坂本知昭<sup>1</sup>、中山幸治<sup>2</sup>、笹倉大督<sup>3</sup>、川西 徹<sup>1</sup>、檜山行雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所、<sup>2</sup>東和薬品株式会社、<sup>3</sup>スペクトリス株式会社マルバーン事業部

【緒言】著者らはテオフィリンを主薬成分（10 w/w%）としたモデル処方について、直打法、攪拌造粒法及び流動層造粒法の 3 種類の異なる製錠プロセスにより製した混合・造粒末を調製し、赤外領域を中心とした振動分光学的特徴を用いた品質特性の違いを検討した。

【実験】モデル製剤の処方ではテオフィリンを 10 w/w%の濃度となるようにし、添加剤として乳糖一水和物（49 w/w%）、HPC-L（2 w/w%）などから調製し、製錠プロセスとして汎用される直打法、攪拌造粒法及び流動層造粒法を採用した。近赤外(NIR)測定は MPA フーリエ変換形近赤外分光光度計（Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany）を用いた。中赤外(MIR)測定及び遠赤外(FIR)／テラヘルツ測定は IR-6300 フーリエ変換形赤外分光光度計（JASCO, Tokyo, Japan）を用いた。

【結果及び考察】

MIR 領域では、ATR 法の採用により、試料の比較的表面部分の分光情報を得ることが可能であり、製法間で得られた異なる吸収ピークの帰属に寄与した。NIR 領域では、C-H 結合音の変化が観察され、この変化は湿式造粒条件下におけるテオフィリンと結合剤との相互作用に影響を受けているものと推察された。FIR／テラヘルツ領域では、テオフィリンの結晶構造を構成する水素結合ネットワークに由来する吸収が消失し、構成成分間の相互作用を裏付ける吸収の変化が観察された。このように赤外領域において得られる特徴的な分光情報を横並びに評価することによって分子レベルでの製造工程メカニズムを解明できる可能性が示唆された。多角的分光評価手法を有効的に用いることによって、医薬品の品質規格や基準を設定する際に有用な基礎情報が効率的に得られるものと期待される。

その他添付資料 別添

添付資料 1 2 論文発表 (1) 写し

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
檜山行雄	医薬品の品質確保とGMP	国立医薬品食品衛生研究所報告	128	1-16	2010
発表者氏名 Tomoaki Sakamoto, Tadao Tanabe, Takahiro Ohashi, Suguru Yamagata, Yutaka Oyama, Toru Kawanishi and Yukio Hiyama 論文タイトル名 Analysis of terahertz absorptions of structural isomers of tyrosine using a molecular orbital simulation and mid-infrared absorptions		Proceeding of 35 <sup>th</sup> International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves		1-2	2010

# 医薬品の品質確保とGMP

檜山行雄

Pharmaceutical Product Quality Control and Good Manufacturing Practices

Yukio Hiyama

## 医薬品の品質確保とGMP

檜山行雄

### Pharmaceutical Product Quality Control and Good Manufacturing Practices

Yukio Hiyama

This report describes the roles of Good Manufacturing Practices (GMP) in pharmaceutical product quality control. There are three keys to pharmaceutical product quality control. They are specifications, thorough product characterization during development, and adherence to GMP as the ICH Q6A guideline on specifications provides the most important principles in its background section. Impacts of the revised Pharmaceutical Affairs Law (rPAL) which became effective in 2005 on product quality control are discussed. Progress of ICH discussion for Pharmaceutical Development (Q8), Quality Risk Management (Q9) and Pharmaceutical Quality System (Q10) are reviewed. In order to reconstruct GMP guidelines and GMP inspection system in the regulatory agencies under the new paradigm by rPAL and the ICH, a series of Health Science studies were conducted. For GMP guidelines, product GMP guideline, technology transfer guideline, laboratory control guideline and change control system guideline were written. For the GMP inspection system, inspection check list, inspection memo and inspection scenario were proposed also by the Health Science study groups. Because pharmaceutical products and their raw materials are manufactured and distributed internationally, collaborations with other national authorities are highly desired. In order to enhance the international collaborations, consistent establishment of GMP inspection quality system throughout Japan will be essential.

Keywords: GMP, ICH, Pharmaceutical Affairs Law, Pharmaceutical Development, Risk Management, Quality System, Guideline, Inspection

#### 品質確保のための3方策

ものづくりの基本について『製品の品質は、作り方によって決まるものである。又、作り方の質は作り方の組み立て方および作り方の実際により決まる。』と言われる。このことはJIS Z8101-1981の定義にあった製造品質と設計品質を通じ良く理解できる<sup>2)</sup>。医薬品における品質確保の方策は、医薬品国際調和会議 (ICH)<sup>3)</sup> 新医薬品の規格及び試験方法の設定ガイドライン (Q6A) に述べられているように、研究開発段階における徹底的な製品特性の解析、規格及びGMP (Good Manufacturing Practices) の遵守の3つにある<sup>1)</sup>。これら3つの方策と

上記のものづくりの基本には密接な関係がある。以下に3つの方策のおさらいをしておく。

#### (製品特性の解析)

医薬品の研究開発段階から生産への流れは品質設計、スケールアップ、技術移転、バリデーションと実生産、市販後のモニター・変更管理の5段階に分けられる。製品特性の解析の大部分は技術移転の段階までである。医薬品の有効性、有用性、安全性、安定性を決定する品質の設計は、前臨床段階での薬物の有効性、安全性に関する情報をもとに臨床段階で得られる製剤としての有効性、安全性、安定性等の情報に基づき行う。臨床第2相試験の段階で設計された医薬品の品質は、その後の工業化検討、臨床第3相試験等を経て製造・試験標準が設定され、各種バリデーションによる妥当性検証を受けた上で製造品質へと落とし込まれ生産が開始される。生産が開始された後からも取得される様々なデータに基づいて標

To whom correspondence should be addressed:  
Yukio Hiyama: 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo  
158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-8694; Fax: +81-3-3707-6950;  
E-mail: hiyama@nihs.go.jp

準が見なおされ、必要に応じて標準の変更が行われる<sup>5)</sup>。

#### (規格)

ICH Q6Aの序文には規格として以下の記載がある。

“規格とは、試験方法、その試験に用いる分析法に関する記載、ならびにその方法で試験したときの適否の判定基準（限度値、許容範囲あるいはその他の基準）からなるリストと定義される。原薬または製剤が意図した用途に相応しいものであるために適合すべき一組みの基準である。「規格に適合する」とは、規定された方法に従って試験するとき、原薬や製剤がリストにあるすべての判定基準に適合することを意味する。規格は、医薬品の製造業者がその妥当性を示す資料を添付して申請し、行政当局によりその医薬品を製造するための条件として承認された遵守すべき（critical）品質の基準である。”

#### (GMP)

歴史的に医薬品品質を確保する目的で上記の規格に基づく品質試験を行うことに特に注意がはらわれてきた。しかし、品質試験のみに頼る品質保証は十分ではなく、原料の受け入れから、製造、包装、品質試験、最終製品の出荷にいたる全工程にわたる組織的な管理を行わなければならないとの認識の高まりから製造・品質管理の体系としてGMP（Good Manufacturing Practices）が1963年に米国で初めて法体系化され、日本を含めた多くの国々で、それぞれの事情に応じたGMPが適用されている。GMPの体系にはおよそ、部門ごとに責任体制を明確にする、標準的な作業手順に沿った作業をする、各作業工程で作業内容を表示する、作業を複数人員で確認する、機器の洗浄を行う、適切な品質試験を行う、作業手順の適格性の確認することが含まれる。また、構造設備面では作業に適切な設備をもつことなどし、それらを基に人為的な誤りを最小限にし、医薬品に対する汚染を防止した上で、高い品質を保証する体系を設計することを要求している。

#### 2005年施行薬事法改正のインパクト

2002年に公示され2005年4月に施行された薬事法における大きな改正点は全面的な委託製造が実現した製造販売承認制度になったことである。さまざまなビジネスモデルが誕生することにより業界全体が活性化し、競争力が上がるという点は喜ばしいことではある。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った。品質確保に関連して、製造法の承認書への記載が義務化され、GMPが品目承認の要件になった。これまで承認書に記載されていた合意事項は規格中心であったも

のが、規格と製造法から構成されることとなった。又、GMPが個別品目の承認要件になることにより、承認前にGMP査察が行われるなどして、承認審査とGMP調査の系統化が図られた。

#### 2003年以後のICHにおける議論

2003年7月のICH-GMPワークショップにおいて、医薬品品質保証の現状と将来のあるべき姿を考え、国際調和ガイドラインとして何が必要であるのかが議論された。共通の問題意識には、①GMPは過去30年にわたり成功をおさめてきたが、規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法に導入されにくい状況を作っているのではないかと、②新薬審査、変更審査の行政手続きにメリハリが少なく資源の無駄使いをしているのではないかの2点が含まれた。厚生労働省は、2005年施行予定の改正薬事法下における品質関連規制の概説をするとともに、経営者責任、技術移転などの新しい項目を取り込んだ品質保証の構築を提案した。会議は“科学とリスクマネジメントに基づいた医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な調和された品質保証体系：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。これに基づき製剤開発（Q8：Pharmaceutical Development）と品質リスクマネジメント（Q9：Quality Risk Management）を新たなトピックにとりあげることを合意し、段階的にビジョン達成をめざすこととなった。

2年をかけQ8、Q9の二つのガイドラインが作成され、我が国では平成18年9月に厚生労働省より通知された。この間、以下のような意見が出され活発な議論が行われた。

- 1) 現在、世界的に行政と企業の間には相互不信があるのではないかと、これを解決するためにICHなどの場で積極的なコミュニケーションを図るべきだ。この議論のベースはリスクマネジメントと科学である。
- 2) 医薬品の製造プロセスは他の産業のそれと比較し遅れが目立つ。この理由には、規制による妨げ、開発スピードの要求により本質的な“品質”がおろそかになったことが考えられる。
- 3) 製造工程管理の重要点は変動を管理することが本質である。今までGMPでは逸脱管理の名のもとに異常事態、異常値に対するspecial causeだけが追跡される傾向があったが、実際にはspecial causeによる逸脱はほとんどなく、開発研究が不十分なため通常の変動要因（normal cause）に対する解析がおろそか過ぎたの

ではないか。

4) さまざまな新分析法を応用したデータとりがここ1-2年で行われた。その結果、想定していた以上に、今までの製造工程におけるブラックボックスが理解され、次々にきめ細かいプロセス管理法が採用されつつある。このような動きを規制側は支援すべきである。

Q8、Q9の発行の後、ISOの品質マネジメントの概念を基に医薬品品質システム(Q10)ガイドラインが2008年6月に最終合意され、日本では平成22年2月に通知された。ICHでは、これらの三つのガイドラインに基づく品質システムの運営を推進するためIWG (Implementation Working Group) が2008年6月に編成され、Q&A、教育資料作成を開始した。2010年にはIWG主催のQ8、Q9、Q10に関する教育研修会が同一プログラムを用い、欧州、米国、および日本で開催される。

ICH Q8 製剤開発ガイドラインは目的、適用範囲、製剤成分、製剤、製造工程の開発経緯、容器及び施栓系、微生物学的観点から見た特徴、溶解液や使用時の容器/用具との適合性、用語という構成で合計8ページと簡潔にまとめられている。

製剤開発研究とは『適正な品質を有する製品を設計すること』および『意図した機能を有する製品を一貫して供給できる製造工程を設計すること』と規定している。ガイドラインの意図は、新薬申請資料の『製剤開発の経緯』の項にどのような記載をするかを示すことであったが、審査に用いるだけでなく、GMP査察官へ対する情報提供も目的とすることとなった。

Q8では科学的手法と品質リスクマネジメントの適用を強く推奨し、『製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識により科学的理解が深まり、これがデザインスペース、規格、及び製造管理の確立に役立つ』、『意図した品質の製品を確実に生産する工程の能力に関する評価結果を示すことができる。工程の頑健性に対する理解があれば、リスク評価とリスク低減に有用であり、将来の製造と工程の改善、特にリスクマネジメント手法を用いた改善に役立てることができる。』という記載がある。

製剤研究のあり方として最低限記載が必要な事項と追加的(任意)事項と分け、示されている。前者として『原薬、添加剤、容器及び施栓系、製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示す。一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する。』ことが期待されている。一方、後者は『原料特性、代替

の操作、製造工程パラメータなどの製品性能に関する知識をより広い範囲にわたってさらに深めるための研究、実験試画法：Process analytical Technology：品質リスクマネジメントの適用デザインスペースの拡大など、高度な科学的理解の提示。』である。追加的事項も示した場合に『弾力的な規制』が可能となるとしている。これには、リスクに基づいた規制当局の判断(審査及び査察)、追加の審査を受けることなく、承認書に記載されたデザインスペース内で製造工程を改善すること、承認後申請の低減、最終の製品出荷試験(実施)の減少につながる「リアルタイム」の品質管理を挙げている。

新しい概念として導入された『QbD (Quality by Design)』は、『製品の品質は、製造工程で造り込まれるものであって、試験(Quality by Testing)によって造られるものではない。』という考え方である。

Q8本文に示された理念の明確な説明の記載を望む声が強くなり補遺としてのQ8R1が作成され、2008年11月には最終合意された。その中では製剤の品質に大きく影響を与える「重要品質特性(CQA: critical quality attribute)」の特定が要求され、特にCQAと製造工程との関係の理解を進めることが強く推奨されている。又、製剤開発の知識をもとに、リスクマネジメントを有効に使いながら、製造管理及び品質管理の組み合わせである「管理戦略」を設定することが期待されている。

規制の弾力性の程度は、提示した関連する科学的知識のレベルによって決まるという原則を明確に示したことの意義は大きく、この原則に沿い、承認後の変更手続きにリスクの程度によりメリハリがつくようにICHの各極において制度改革が行われている。

ICH Q9 品質リスクマネジメントガイドラインの構成は序文、適用範囲、原則、一般的なプロセス、リスクマネジメントの手法、医薬品業界及び規制当局における活動への統合、定義、参考文献である。リスクの定義として『危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ』を採用し、危害の定義を『健康への被害、製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含む。』とし製品の供給欠如も含めている。

序文において、「リスクマネジメントとは『リスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューの各作業に対し、品質マネジメントの方針、手順、実施を系統立てて適用すること』であり、多くの産業活動や行政活動、及びこれらの企業を規制管轄する機関において有効に活用されている。製薬企業においても品質システムの重要性は認識されてきており、リスクマネジメントは、効果的な品質システムにおける重要な構成要素であるということが明らかになりつつある。しか



し、医薬品の品質分野ではリスクマネジメントが十分に適用されていない。このため、医薬品品質のためのリスクマネジメントの定義、典型的なプロセスを示し、品質リスクマネジメントの体系的なアプローチを提供することである。”と現状認識およびガイドラインの目的を述べている。

適用範囲としては原料、溶剤、添加剤、包装および表示材料を含み、医薬品原薬、製剤、生物起源由来医薬品、及びバイオテクノロジー応用医薬品における開発、製造、配送、査察、承認申請／審査といったライフサイクルにわたる医薬品品質のあらゆる側面とされている。

品質リスクマネジメントの原則としては、品質に対するリスクの評価は科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結すること及びリスクマネジメントの過程における資源配分はリスクの程度に相応するべきであることの二つが挙げられている。

企業、行政を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われ、他の品質関連のガイドラインあるいは行政方針の基礎となるような重要ガイドラインとなることが期待される。

ICH Q10 医薬品品質システムガイドラインでは、医薬品品質システムとは「品質に係わる事項について製薬企業を指揮管理するマネジメントシステム」であり、Q10ガイドラインは医薬品品質システムの一つのモデルを示している。端的に言えば、医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括管理し、継続的改善を推進するためのガイドラインである。又、GMPには含まれていない経営者の責任、製品開発と生産工場間の知識の共有などが内容となっている。

第一章は適用範囲を規定し、手法として知識管理並びに品質リスクマネジメントを示し、システム設計上の考慮点を列挙し、品質システムモデルの全体像を示している。これに続き、経営陣の責任、プロセス稼働性能及び製品品質の継続的改善、医薬品品質システムの継続的改善と流れる章立てをしている。又、「科学及びリスクに基づく薬事上のアプローチを向上させる今後見込まれる機会」が付属書1に示され、ICH Q8、Q9、並びにQ10を実践した場合、例えば「プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能とする」ことなどが列挙されている。

医薬品品質システムモデルの理解を助けるために以下の図が示されている。

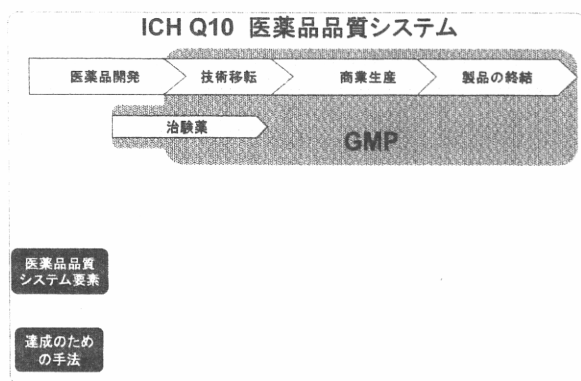


図1

図の上段に示すとおり、医薬品開発、技術移転、商業的製造及び製品の終結の全ての製品ライフサイクル段階を適用範囲としている。医薬品品質システムは、図に示すようにICH各極のGMPを補強する。また、各極のGMPが治験薬にも適用されることを示している。

次の横枠は、経営陣の責任が製品ライフサイクルの全ての段階に対して重要であることを示している。その下の横枠は、医薬品品質システムにおいて中核をなす要素を列挙している。一番下の横枠は、ライフサイクルの各段階を通じて適用される、達成のための手法、すなわち知識管理と品質リスクマネジメントを図示している。これらの達成のための手法は、製品実現の達成、管理できた状態の確立並びに維持、及び継続的改善の促進という、医薬品品質システムの目的を支援するものである。

「ICHQ10は現行の規制要件を超えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件に付加的なICH Q10の内容は任意である。」との原則がある。現行の規制に加えた規制を創出する意図は無いことは確かであるものの、我が国においては製薬企業、つまり製造販売業者へ対する品質管理基準（GQP）が法的な要件となっているためQ10の内容の多くが日本においては、すでに法的な期待となっていることを認識しておく必要がある。

医薬品品質システムガイドラインは、2003年のGMPワークショップ以来、「製造科学について深い理解が示された場合の柔軟な規制」の受け皿として期待されてきた。それに加え、昨今のグリセリン、ヘパリン問題から、サプライチェーンの強化へと関心がシフトした。その結果、ガイドライン作成の最終段階において、経営陣の責任に「医薬品品質システムは、本章で記述されている経営陣の責任も含め、いかなる外部委託作業及び購入資材の質の監督及びレビューにまで及ぶ。製薬企業は、外部委託作業及び購入資材の質の監督を保証するための

プロセスが実施されていることを確実にし、最終的な責任を負う。」という記載が追加・拡充された。

Q10では経営陣の関与のためにマネジメントレビューの機能が強調されている。このマネジメントレビューのためには定期的な品質照査を基礎にすることが想定されている。我が国においては製剤GMP指針には包含されているものの、法的要件（薬事法、省令、通知）にはこの品質照査が含まれていない。したがって、推奨事項の上にさらに推奨事項を上乗せすることは困難があると思われる。今後品質照査の法的位置付けが課題となる。

### 厚生労働科学研究活動

・2005年施行の改正薬事法およびICHなど国際調和活動を踏まえた、GMPガイドライン作成・医薬品品質システムに関する研究班<sup>6)</sup> およびGMP査察手法・GMP査察システムに関する研究班<sup>7)</sup>の検討経過・成果を以下に述べる。

### GMPガイドライン作成・医薬品品質システムに関する研究班

平成14年度には、

『医薬品の品質確保のため、省令GMP基準が基本要件として示されている。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、グローバルに通用する指針として提供する必要がある。』として、品質システム、薬事法制・ガイドラインのあり方、技術移転・変更管理、試験室の管理・市販後安定性試験の4つのテーマをとりあげ、検討を開始した。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・製造管理責任者の役割、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。

#### (医薬品製剤GMP指針の作成)

15年度になり、品質システムについての検討、及び法制体系と製造実務の両面からGMPについての考察に基づき、医薬品製剤GMPガイダンス案を作成した。さらにこの案へ対する意見を広くもつめ、16年度には多数のご意見を踏まえ、「医薬品製剤GMPガイドライン」を作成した。

医薬品製剤GMPガイドラインの策定は以下の方針を基にした。

1. 現時点で最善・最適と見なされる医薬品製剤の品質保証のあり方を標準化し、これからのGMPのあるべき姿を具体的に提言しようとするものであること。
2. 医薬品製剤GMPの包括的なガイドラインとして、GMPに求められる全ての要件を採り入れること。
3. 法的要件である医薬品・医薬部外品GMP省令に止まらず、国際的に確立し、あるいは共通認識が形成されつつある管理項目を積極的に評価・検討し採り入れること。例えば「品質管理監督システム」、「技術移転」等である。
4. 国際的な評価にも耐えうるよう、Q7A、あるいは欧米のGMP等との整合性にも配慮すること。
5. GMPの対象として、改正薬事法との関連で製造販売会社及び製造所（製造業者）の立場があるが、本研究では製造所を主体とする自律したGMPシステムの構築を目指した。
6. 無菌製剤や生物学的製剤等の、製剤特性に伴う特別な管理事項については、本ガイドラインでは取り上げず、他のガイドラインを参照すること。
7. 本ガイドラインの構成等はQ7Aに準拠することとし、Q7A各条を製剤GMPの観点より検討して再構築すること。その上で、必要に応じて我が国の医薬品・医薬部外品GMP省令との整合を図ること。

\* 医薬品・医薬部外品GMP省令は製造販売承認の要件として法的な強制力を与えられており、また、製造品目の特性や種類、製造所の規模等に係わらず多様な事業者等に等しく適用される適否の判定基準であることから、その要求事項は minimum requirement に止まるという性格を有するといえる。

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

1. 本ガイドラインは、医薬品・医薬部外品GMP省令が適用される全ての医薬品製剤を対象としていること。結果として、本ガイドラインの全ての項目が求められるものは、再審査期間中の新薬等となることが想定されるが、これ以外の医薬品についても、製造所や製品の特性等に応じて該当する事項について適用することが望まれること。
2. 本ガイドラインには、医薬品の製造管理及び品質管理に求められる全ての要件を採り入れるよう配慮したこと。

このため、結果として、我が国の改正薬事法のもと

では、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」（平成16年厚生労働省令第136号）（以下「GQP省令」という。）等において実施され得る事項等も含まれていること。

ちなみに、改正薬事法では製造販売業者と製造所の関係として次の3つのビジネスモデル（①-③）が考えられるが、製造所の自律したGMPシステムの構築という観点から、③の受託製造専門業者の場合を考察の前提とし、必要に応じて③、②、①の順に考察を進めた。

- ① 製造所が製造販売業者社内の一部門である場合
- ② 製造所が製造販売業者の分社である場合
- ③ 製造所が製造販売業者と経営上の関係がない受託製造専門業者である場合

3. 本ガイドラインには、承認や許可の要件として強制力を伴って実施を求めたり、承認や許可の適否の判定基準とすることが、必ずしも適当ではない事項が含まれていること。

すなわち、事業者が自らの責任と判断で自主的に取り組むべき事項についても、その指針を示そうとの意図からこれを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。

又、本ガイドラインの各条を策定するにあたり、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するため、Q7A各条を次のように分類し、考察した。

- ① Q7Aの記述内容に即して、本ガイドラインに採用できる事項
- ② 原薬に特有の事項であり、Q7Aそのままでは製剤を対象とする本ガイドラインに適用できない事項
- ③ Q7Aには規定がないが、本ガイドラインには規定すべき製剤特有の事項、又は現在の一般的なGMPの見地から規定すべき事項
- ④ さらに①から③を通して、我が国の医薬品・医薬部外品GMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

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

・Q7A各条における「中間体」と「原薬」を、それぞれ原則として「中間製品」ならびに「製品」と読み替えた。ただし、医薬品・医薬部外品GMP省令では製

品の概念に中間製品を含むことから（第2条第1項）、特に中間製品を明示すべき場合以外は、中間製品と製品を区別せず「製品」と表記した。また、「原薬」を「医薬品」又は「製剤」とする等、文脈に応じた対応を行った。

- ・Q7Aでは、同一の要求内容が複数の章文に分散して記載されていることがある。本ガイドラインでは、同一の要求内容は可能な限り主たる章文1箇所に集約するように努めた。
- ・Q7A各条に記載された事例のうち、原薬に特化したものについては必要に応じて製剤の事例に置き換えた。
- ・Q7A（ICH Q7A の日本語訳）の文言については必ずしも達意とは言えない箇所があるが、意図を明確にするための補足や改変が必要な場合を除き、Q7A由来の文言の変更は行わなかった。

17年度になりGMP省令、通知とともに使える「指針」を上記「医薬品製剤GMPガイドライン」を基礎として編集し直した。この結果『医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針』が事務連絡された。

#### （技術移転ガイドライン）

技術移転の検討からは、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。技術移転は医薬品の設計品質を製造段階で作り込むために必要な情報・技術を受け渡す行為である。医薬品の研究開発から生産に至るまでに生み出される情報と技術移転に必要な情報とその伝達ルートに対しての考察に基づき、開発品及び既存製品の高品质で安定した製造に必要な技術移転のあり方についていくつかの規定、“技術移転のガイドライン”の作成を提言した。

製造販売承認制度下において重要性が増大する技術移転について適切な指針を示すことにより、GMP省令の補完をめざした。新規医薬品及び既存製品の高品质で安定した製造に必要な技術移転について、パブリック・コメントも踏まえガイドラインとして示した（16年度）。

#### （試験室管理ガイドライン）

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を提言した。（15年）

GMPに係わる試験検査業務全般を俯瞰して、品質試験室の業務運営の適切な業務のあり方、業務管理のあり方が如何にあるべきかの検討をもとに、試験室の一般的

な管理要件や、規格外れ値・再試験等の取扱い方、市販後安定性の担保のあり方、試験法の検証・規格のあり方などに対する、具体的な指針を整備する具体性をもった試験室管理ガイドラインを作成した。

### (変更管理システムガイドライン)

我が国GMPに初めて要求事項に加えられた変更管理の基本要件について、平成16年度の研究班から検討を開始した。16年度の報告には、変更管理の意義として：

『2005年4月施行となった薬事法改正により、変更管理がGMPの要求事項に加えられたことで、医薬品の製造販売承認要件のひとつとなり、また、製造業者の遵守事項とされた。あわせて、製造販売業者の許可要件であるGQPにおいては、製造販売業者は、製造業者から品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更について連絡を受け、その内容を評価し、確認することが求められている。このように、医薬品の製造における変更管理の位置付けと役割が明確化されたといえる。立場は違っても、両者ともに、変更の品質への影響を適切に判断する能力が求められている。

変更は、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法を変えることであり、特に承認事項を変更するときは申請手続きが必要となるなど、負担が大きいことから敬遠されがちである。変更は、意に反して行わざるを得ない場合もあるが、製造管理、品質管理を向上させるために積極的に行われるべき場合もある。変更は、製品のライフサイクル戦略上避けられず、変更を積極的に取り入れるための体制整備が、ICHでも取り上げられつつある。

変更管理の目的は、変更による品質への影響を確実に確認することであるが、変更を確実に実施するための標準書の改訂や教育訓練の実施、当局へ手続き、関連部署、他社への変更連絡などを確実に行うことも、管理に含まれている。

これらの作業を漏れなく、適切に行うシステムを確立することで、品質不良品発生の危険を防ぐことができる。

承認時までには収集される情報には限りがあることから承認後の変更は避けられない。また、よりよい管理方法への変更は改善であり、推奨されることで、適切な変更管理システムの意義は大きい。』と記述されている。

平成18年度では変更管理ガイドラインの素案をICHの製剤開発およびリスクマネジメントガイドライン概念を取り入れ作成し、19年度になって変更管理の本質、薬事法体系および国際調和ガイドライン（ICH Q9：品質リスクマネジメント、Q10：医薬品品質システム）を踏まえた変更管理システムガイドライン案を作成した。20年

度には国内外から意見を求め21年度には変更管理システムガイドラインを完成させた。

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すことにより、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重要な指針となることが期待される。医薬品製剤GMP指針およびそれを補完する変更管理システム、技術移転、試験室管理などのガイドラインに示された基本的な考えかた、標準的な手法により、我が国に流通する医薬品に、より高度な品質保証が達成されるものと考えられる。

### (品質システムの検討)

17年度になり、ICH Q10の議論と並行し、品質システムの検討を再開し、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。

平成20年度には、医薬品規制国際調和専門家会議（ICH）において合意された「医薬品品質システム」（Q10）ガイドラインの品質システムモデルの導入に関して、国際的な共通課題と国内導入の課題を検討した。Q10ガイドラインの最終合意の過程から、原材料・委受託の品質管理、医薬品品質システム全体の理解が課題であることが再認識された。平成20年6月に、医薬品品質システム（ICH Q10）ガイドラインが、委託・受託の項目を増強し最終合意され、我が国においては平成22年2月に厚生労働省より通知された。このガイドラインと我が国における製造販売業者の品質管理に関する責任要件（GQP）との対比を行ったところ、GQPおよびその他の要件を合わせると、ほぼICH Q10の要素を網羅していることが再認識された。Q10では、任意とされるマネジメントレビュー、委受託の契約などが、日本国内では法的な要件であることが認識されていた。厚生労働省の行ったパブリックコメントへの意見、他の広報活動において出された意見には、『Q10における上級経営陣の役割とGQP省令の要件との関連が理解しにくい』というものが見られた。これは、企業内の研究開発部門と生産部門、あるいは

は企業間（例えば原薬メーカーと製剤メーカー）の業務連携における問題を想起させる。ICHQ10ガイドラインの有用性を広めるためには企業内の部門間の調整・橋渡しをすべき上級経営陣への働きかけが鍵となることが示唆された。従って、経営陣の責任に対する理解を深め、Q10の国内導入を進めるためには品質関連担当者だけではなく企業の経営層に対する広報活動も必要であると結論した。

#### GMP査察手法・査察システムに関する研究班

15年度にはGMP査察の意義および方針について以下のように考察した。

『医薬品、医療機器および医薬部外品GMP査察は、製造所が有効性・安全性・均質性を保証するために設計された製品を製造でき、さらに、恒常的に均質な製品を製造できるための構造設備・ソフトウェアを備えていることを確認すると同時にリスクマネジメントの観点から品質マネジメントが整備されていることを確認することにより、供給される製品から国民が診断と治療上の利益を獲得することを保証する。また、GMP査察を通じて、製造業者、製造販売業者を指導することで、製品の品質確保に努める。さらに、海外で製造される輸入製品に対しても品質保証の確保を要求する上で、GMP査察が国際的調和に基づいた手法で実施することが推奨される。規制管轄当局（行政）によるGMP査察は医薬品、医療機器および医薬部外品を使用する立場の国民の健康福祉を守ることが目的であり、その目的を達成する戦略としてのGMP査察手法を明文化し、被査察者の理解を促すことが必要である。また、行政査察は効率的でかつ平等であることが必要であることを方針に含める必要がある。以上の目的を達成するために、GMP査察担当官が査察の本質を確認するとともに、適正かつ公正な査察を遂行するためには、GMP査察担当官が査察を実施する上でのガイドラインを作成することが必要である。GMP査察ガイドラインを広く公表することで、製造業者および製造販売業者の理解を求める上でも重要である。GMP査察ガイドライン案作成にかかわる本研究の成果としては、国民に不適切な製品が渡る危険を回避するためのGMP基本方針と査察の実施方針11項目を提言した。GMP査察方針に基づき、GMP査察の公平性と効率化を達成するために、GMP査察システム制度の導入とシステム制度に基づく査察手法と評価基準を提言した。さらに、GMP査察の根拠を明確にする目的で、薬事法に基づき、GMP査察の分類と査察プログラムを提言した。』

規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が取り組むべく製品の品質確保に関わる活動についてGMP査察を実施し、国民に不適切な製品が渡る危険を回避することをGMP査察の基本方針とする。

- ア 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が取り組むべく製品の品質保証のための必要基本活動としての厚生労働省令（製造管理・品質管理の基準：GMP）に対する遵守状況を含めた活動を査察し、必要に応じて指導に努めなければならない。
- イ 基本方針を達成するために、以下に記載する事項を実行することをGMP監査方針とする。
  - (2)（査察方針：査察の分類）規制管轄当局は、製造業者と製造販売業者の区別、ならびに新規承認申請時、更新申請時、構造設備・製造プロセス・処方の変更時、不具合発生時などの区別に基づき、製造業者及び製造販売業者に対し、GMP査察の目的、根拠、査察項目を明確にし、運用することをGMP査察方針とする。査察の目的は次の事項を基本とする。
    - ア 新規製造所あるいは新規製造設備がGMPに適合しており、適切な製品を製造できることを確認すること。
    - イ 製造所において、GMPの要求事項そのものが製造所での製品製造において適切であるか検証するとともに、製造所がGMPに関する理解を深めることを助けること。
    - ウ 製造所がGMPに適合して製造しているか調査し、不適合の場合には問題のある製品を工場出荷させないこと。または、製造販売業者に市場に製品出荷させないこと。万が一、既に市場に出まわっている時には製造販売業者に回収を指図すること。
    - エ 製造販売業者が供給（出荷）するあるいは供給（出荷）している製品に対する品質保証および安全性調査に関わる組織・体制と活動が適正であることを確認。
  - (3)（査察方針：査察のシステム制度）規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者に対し実施するGMP査察に、システム制度を整備し運用することをGMP査察方針とする。
    - ア システム制度の整備はGMP査察項目の分類と分類毎の細目を整備することで査察の適正化・公正化を達成すること。およびGMP査察の評価基準に基づき、指導の適正化を図ることを目的とする。
  - (4)（査察方針：被査察側の品質システム）規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者に対し、業者のGMPにかかわる品質システムを主要査察項目とすることをGMP査察方針とする。
    - ア 品質システムは、製造業者および製造販売業者が製造供給する製品の品質確保を遂行するために必要に

- (1)（査察の基本方針）国民の健康維持を最重点に、規

- じて構築すべく、製品設計システムあるいは技術移転システム、製造管理システム、品質管理システム及び品質マネジメントで構成する。
- (5) (査察方針：被査察側のリスクマネジメント) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者による品質システム運用において、特にリスクマネジメントにかかわる組織体制の整備を確認することをGMP査察方針とする。
- ア 製造所においては、リスクマネジメントは製造工程管理と品質管理の運用の適正化に基づく不良品供給の回避を含む。
- イ 製造販売業者においては、リスクマネジメントは製造工程管理と品質管理の立案に加え、製品回収管理及び製品品質に基づく副作用報告の調査体制を含む。
- (6) (査察方針：承認前査察) 規制管轄当局は、製造販売業者が申請する新有効成分医薬品などの新規製品、後発製品、および既存製品の一部変更製品（製造場所あるいは製造工程変更も含め）については、承認要件として承認前までに該当医薬品にかかわる査察を実施することをGMP査察方針とする。
- (7) (査察方針：製造工程管理の科学的妥当性とリスクアセスメント) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が行う製品の製造工程のうちで特に重要工程の工程管理に係わる科学的妥当性と運用の標準化を確認することをGMP査察方針とする。
- ア 科学的妥当性は、構築する工程管理の必要性和工程管理方法の恒常性に係わるリスクアセスメントを含むことを推奨しなければならない。
- イ 技術移転時には製造する製品の同等性保持の観点から工程管理手法に基づき実施することを推奨しなければならない。
- (8) (査察方針：査察項目と品目および剤形) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が製造する製品の有効成分、品目、剤形および製造方法などの特異性に基づき査察項目を設定することをGMP査察方針とする。
- (9) (査察方針：製品のリスクに基づく査察) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が製造する製品の有効成分、製造方法あるいは機能のリスクアセスメントに基づき、査察内容を分類し、高リスク製品については重点査察対象とすることをGMP査察方針とする。
- (10) (査察方針：査察プログラムと査察の合理化) 規制管轄当局は、監査に際し、製造業者および製造販売業者の協力を得やすいように事前に査察目的と査察プログラムを提示し、査察に臨むことをGMP査察方針とする。
- ア 規制管轄当局は、査察すべき製造業者および製造販売業者のGMP遵守状況に照らし合わせて、適切且つ合理的な査察を実施することをGMP査察方針とする。
- (11) (査察方針：国際化) 規制管轄当局のGMP査察は国内だけでなく、海外の製造所にも適用されることから、(1)に示す基本方針に沿って、海外製造所の査察を実施することをGMP査察の方針とする。
- (12) (査察方針：年次報告) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者に年次報告の作成を推奨する活動を行うことをGMP査察方針とする。
- ア 製造業者および製造販売業者が作成する年次報告書において、製造および販売する製品毎の品質管理状況が確認できる場合は、一部省略査察を採用することがある。

16年度には、『医薬品事業の国際化の中で、ICHやISOによる医薬品・医療機器の開発及び製造・品質管理に関わる国際的調和がより一層、重要視されてきている。また、製造・供給する医薬品・医療機器の適正品質の確保は最終ユーザーである患者に対する企業の責任である。この背景の中で、行政当局は国際調和を視野に入ながら、最重要課題である患者の立場に立った医薬品・医療機器の適正品質確保のために、医薬品・医療機器の製造所の監視・指導を限られた資源の中で遂行することが優先である。日本国内で供給される医薬品・医療機器の製造所が国内外問わず承認事項を満たす適正品質を確保するために、査察機関は効率のかつ適切な監視・指導を実現することが急務である。平成15年度の当研究班で示した行政当局のGMP査察方針に基づき、GMP査察の普遍化、適正化及び効率化を図るためのGMP査察へのシステム査察手法の導入と製造所の評価基準及び優良製造所におけるGMP査察の効率化のための書面査察基準と運用を研究の最終成果とした。GMP査察のシステム制度として、6つのシステム（品質システム、構造設備システム、原材料・中間製品・製品管理と保管システム、包装及び表示システム、試験室管理システム、製造管理システム）について、査察目的と査察対象を提案した。各システムの評価基準と総合評価基準を設定し、製造所毎の格付けを提案し、格付けに基づき、査察資源を優良製造所からこれに至らない製造所に有効に展開し、GMP査察の効率化を提案している。GMP査察の効率化の中で、優良格付けの製造所に対しては、書面でのGMP査察も併用することを提案し、書面によるGMP査察の基準と査察内容を提案した。』とした。

17年度になって、『規制管轄当局のGMP査察のシステ

ム制度に基づくGMP査察実施に際しての調査方法の提案研究を主体とした。その成果として、サブシステムの再分類の提案、各サブシステムの定義と定義に基づくGMP査察対象の提案、ならびにGMP査察運用のための調査用チェックリスト作成し、その活用を提案した。チェックリストは査察の平準化も達成でき、査察本来の目的である企業における品質管理監督システムの向上に貢献できると考える。」とした。

チェックリストは6つのシステム（大項目）に分けられ、合計258ページにおよぶものとなった。以下に目次、第一大項目、第一大項目・第一中項目である品質システム・組織部分を例として示す(表1、表2、表3)。

18年度には、

『チェックリストを模擬的に使用したGMP査察担当者から、「必要とされる要求事項が明確になり、GMP査察経験者は、指摘の根拠の理解と、査察時の重要項目を確認するものとして使える。また、新人・異動者への教育資料として有用である。」と、提案したチェックリストの有効活用に係わる多くの意見がある一方で、「時間に制約がある中では確認項目が多い、視点がぼける。」など、効率化を達成できないのではとの意見も多くあった。GMP査察の第一義としての適正化に加え、システム査察制度の目的の一つである効率化を推進するため、チェックリストのメリットはそのままに、GMP査察時に“実際の調査対象は何か”に視点を置き、共通と考えられる“小項目”をグルーピングし纏め、それらを調査するための“調査対象”を明確にし、平成17年度に提案したチェックリストと連動する新たなGMP査察メモ(査

察メモ)の作成を検討した(表4)。

19年度には、

『本研究班が提案する「システム査察手法」とは、“医薬品のライフサイクルマネジメントの一環として、品質保証システムであるGMP、あるいはこれらを含むQMS(品質マネジメントシステム)について、その妥当性を適格に調査し評価できる”ことを意図しており、その結果として、査察の効率化・省力化を達成するものである。効率化により、リスクの高い事業所への査察資源の適正配分が可能となると考える。また、システム査察においてはチェックリスト使用による妥当性の確保と、査察メモ使用による平準化が達成でき、GMP査察本来の目的である企業における品質システムの向上に貢献できると考える。

一方、本分担研究班が提案するシステム査察手法は、保健医療科学院の薬事衛生管理研修の教材として提供し活用されているが、未だ実践の場で活用されているという調査権者からの情報は少ない。査察担当者からは、システム査察の定義、従来の査察との違いが明確でなく、チェックリストや査察メモの使用方法が解りづらい、限られた時間の中でリストアップされた項目をカバーしきれない等の意見があった。また、行政がおかれている背景もシステム査察導入が進まない要因ではないかと考えた。こうした課題を明確にするため、国内のGMP査察方法と既にシステム査察手法を導入している海外事例(FDA)等から、システム査察導入への課題を明確にした。

上記、調査した情報等を整理し、システム査察導入に

表1

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

システム査察チェックリスト (バージョン1.0)	
サブシステム	ページ番号
1. 管理監督システム (品質システム)	2~26
2. 構造設備システム	27~74
3. 製品原料材料保管等システム	75~92
4. 包装・表示システム	93~111
5. 試験検査システム	112~150
6. 製造システム (一般)	151~172
製造システム (無菌)	173~203
製造システム (生物由来)	204~230
製造システム (放射性)	231~258

チェックリストを下記のように4分冊(1/4~4/4)した。  
 システム査察チェックリスト (バージョン1.0)  
 (1/4): 上記サブシステム「1」「2」を含む  
 (2/4): 上記サブシステム「3」「4」「5」を含む  
 (3/4): 上記サブシステム「6 (一般)」「6 (無菌)」を含む  
 (4/4): 上記サブシステム「6 (生物由来)」「6 (放射性)」を含む

表2

大項目1: システム名称: 管理監督システム (品質システム)
中項目1-1: 組織
1-2: 製品標準書
1-3: 文書管理
1-4: 出荷管理
1-5: 変更管理
1-6: 逸脱管理
1-7: 品質情報・品質不良 (苦情)
1-8: 自己点検
1-9: 回収処理
1-10: GMP教育訓練
1-11: 製造販売業者との合意事項の遵守
1-12: 品質方針
1-13: 品質マネジメント構築文書
1-14: 製品品質の照査
1-15: 継続的改善 (リスクマネジメント)
1-16: 傾向分析
1-17: 原材料ベンダー監査
1-18: 経営トップの参画
1-19: 内部監査
1-20: 技術移転

表3

大項目 1：システム名称：管理監督システム（品質システム）			
中項目 1-1：組織			
	小項目	根拠条項	判定結果
1-1-1	製造業者等は製造所における製品の製造管理及び品質管理を行うこと。	省令 第3条-2	
1-1-2	製造業者等は、製造所ごとに製造管理者の監督の下に製造部門及び品質部門を置くこと。	省令 第4条	
1-1-3	品質部門は、製造部門から独立していること。	省令 第4条-2	
1-1-4	製造管理者は製造・品質管理業務を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること。	省令 第5条一	
1-1-5	製造管理者は品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。	省令 第5条二	
1-1-6	製造業者等は、製造管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにすること。	省令 第5条2	
1-1-7	製造業者等は製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置くこと。	省令 第6条	
1-1-8	製造業者等は、責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切な人数を配置していること。	省令 第6条2	
1-1-9	製造業者等は、製造・品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保していること。	省令 第6条3	
1-1-10	製造業者等は、製造・品質管理業務に従事する職員(製造管理者及び責任者を含む。)の責務及び管理体制を文書により適切に定めていること。	省令 第6条4	
1-1-11	品質部門は、品質に係るすべての事項に関与すること。	GMP指針2.20	
1-1-12	品質部門の責任において行うべき事項のうち主なものについては、品質部門の独立性の観点から委任しないこと。その責任において行うべき事項は文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。 1) 製品等及び資材の受入れ又は次の工程での使用に係る合否判定のための体制を確立し、維持すること。 2) 製造所からの出荷可否決定に当たっては、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ものとする。こと。 3) 製造管理基準書、衛生管理基準書及び製造指図書原本を承認すること。 4) 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。 5) 自己点検の結果を確認すること。 6) 原料の供給者との品質面の契約事項（製造販売業者と当該供給者との取決めに係る事項を除く。）を承認すること。 7) 医薬品・医薬部外品GMP第13条第1項第2号の規定に基づき報告されたバリデーションの計画及び結果を確認すること。	GMP指針2.22	
特記事項			
評価結果			
コメント			

判定結果：「実施している場合は○」「不十分な場合は△」「実施していない場合は×」

向け、既に通知されている平成17年11月30日（薬食監麻発第1130002号）「GMP、QMS調査要領」と本研究班成果物（チェックリスト・査察メモ）との連携に焦点をあてた研究とした。』今後は、GMP/QMS調査・監視指導整合性検討会（都道府県・機構の調査担当者で構成され

る）へ、その連携の提案を通じて現れた課題の解決と、査察メモの有効性を確認しながら、システム査察手法導入の推進に寄与したいと考えている。』とした。

20年度には、『医薬品GMP査察（薬事法上のGMP適合



表 4

以下に査察メモの250ページの内、最初のページを例として示す。右端の小項目番号はチェックリストの項目番号。査察メモのひとつの質問・設問でチェックリストの複数項目がカバーで出来る。

大項目1：管理監督システム	
中項目 1-1：組織（製造・品質管理を行う組織が適切に設けられていること）	
調査項目と確認文書	小項目
GMP組織を確認すること	1-1-1 1-1-2 1-1-3 1-1-7 1-1-8 1-1-10
組織及び責任者の業務分掌があること	1-1-2 1-1-3 1-1-4 1-1-5 1-1-6 1-1-10 1-1-12
自己点検計画書・報告書があること	1-1-5
製造管理・品質管理責任者を指名した文書があること（責任者が明確になっていること）	1-1-7 1-1-8
教育記録があること（各組織を構成する職員に対する教育体制があること）	1-1-9
必要な文書があること（品質部門が全ての事項に関与していること） ・衛生管理基準書 ・製造管理基準書 ・品質管理基準書 ・出荷手順 ・バリテーション手順 ・変更の管理手順 ・逸脱の管理手順 ・品質情報等及び品質不良等処理手順 ・回収処理手順 ・自己点検手順 ・教育訓練手順 ・文書及び記録管理手順 ・製造販売業者との連携手順 ・製品標準書 ・製造記録 ・試験記録 ・ユーティリティ試験記録 ・環境モニタリング記録	1-1-11
業務の委任に関する規定があること（品質部門が自ら実施すべき業務が明確にされていること）	1-1-12

性調査)においては、国際調和を踏まえ、製造所における医薬品品質確保に係わる責任遂行システムを含めた具体的なGMP査察方法が必要となる。現在は、既に通知されている、平成17年11月30日付薬食監麻発第1130002号「GMP/QMS調査要領」に従い、システム査察が行われていることと考えている。本分担研究班（規制管轄当局のGMP査察に関わる研究）としては、GMP査察方法の統一化を行い、且つ、標準化・効率化・省力化を目的として活動してきた。研究実績としては、平成15年度と平成16年度の研究では、GMPシステム査察手法の導

入と製造所の評価基準及びGMP査察（6サブシステム）の標準化を提案した。平成17年度は、GMP査察運用の効率化のためのシステム査察チェックリスト（以下チェックリスト）の活用を提案した。これにより、関係する規制（政省令・通知等）が明示され指摘の根拠が明確になったことがあげられる。平成18年度と平成19年度の研究は、“実際の調査対象は何か”に視点を置き、“調査対象”を明確にしたGMP査察メモ（以下査察メモ）の活用を提案した。併せて、研究班として、平成16年より、国立保健医療科学院の短期研修薬事衛生管理コースの講

義において、「GMP査察の手法」について、研究班の成果物を用いて、47都道府県及び総合機構のGMP調査実施者を対象に査察手法の情報共有にも努めてきた。

平成20年度の研究は、これまでの研究の情報整理を行い、リスク評価に基づいたシステム査察の考え方やその実施方法、また、査察実施後の報告書の作成及び次回査察時のポイントの記載などを体系化した「システム査察実施シナリオ」の検討を実施した。検討を進めるにあたり、都道府県・機構の調査担当者で構成されるGMP/QMS調査・監視指導整合性検討会（以下、「整合性検討会」と称する。）と連携し、整合性検討会への提案や検討を通じて研究を行い、その成果を「システム査察実施シナリオ」として纏めた。

今回作成した「システム査察実施シナリオ」の考え方を展開することで、システム査察の推進に寄与したいと考えている。』とした。

### GMPの国際調和・国際協同と今後の展望

GMPのガイドライン作成は21年度の変更管理システムガイドラインをもって、又、GMP査察手法ガイドライン作成も20年度の査察シナリオの作成をもって一段落をした。

2005年の改正薬事法施行後、日本が海外においてGMP査察を開始して以来二つの問題が認識されるようになった。一つはこれまで、原薬を中心とした原材料の生産・流通状況を行政側が直接目にするようになり、その管理状態は好ましくないものがあることが判明してきた。二つ目は新たに日本が海外におけるGMP査察を開始したことから、企業、特に新薬メーカーから同様な査察を繰り返し受けることへの苦情が、日本へも寄せられるようになったことである。一つ目の問題は製薬企業の管理体制の向上、行政による効率的な関与が解決のカギと考えられる。しかし、国際化した原材料の生産・流通状況を一企業、一国の行政が管理するには荷が重いと認識されてきた。このような認識に基づきICH Q10医薬品品質システムガイドラインでは原材料の生産・流通についての経営陣の責任を再確認している。二つ目の問題に対しては行政の間において、相互に査察結果を参考情報として使用するなり、判断結果を受け入れるなどの調整が必要であろう。

21年度に開始された査察システムの厚生労働科学研究班からは、『製薬業界のGMP監査に関する協力の枠組みを定めている協会（PIC/S）には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど35ヶ国が参加し、GMP基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。米国FDAはここ数年程度で加盟が認められる状況である。このような中

で、欧米諸国及び国際団体の医薬品GMP査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、調和されたGMP基準や各種ガイダンス文書の翻訳、我が国のGMP省令との比較検討を通して、その差異と、整合のための問題点を洗い出し、国際調和された医薬品GMP査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体制の提案を行うことを目的とし研究班を組織した。

本年度は欧州医薬品庁（EMA）を訪問するとともに、PIC/SとWHOのシステム要件文書の精査により、査察当局のシステム要件の調査を行った。PIC/S文書には、査察官の資格要件／経験等の規定、取去の権限を有している事、品質マネジメントシステムを有していること等が挙げられている。また、WHO文書には、より詳細な推奨事項が記載されている。これらをもとに日本の査察当局を対象にした品質システムについてのアンケートを作成した。PIC/S文書にある要件とEMA訪問聞き取りで得られた情報は、品質システムの構築と文書化、査察報告書の定式化など大枠で一致しているものの、報告書の交換はほとんど行われていないこと、自己点検、マネジメントレビューが単独の組織では難しいことなど一部で乖離が見られた。この情報と来年度前半にまとめられる日本の実態調査結果を合わせ、効果的で、現実的な品質システムを提案することが今後の課題となった。

企業アンケートによって、海外の査察当局による査察実態の調査を行った。全ての査察当局で無菌医薬品＞非無菌医薬品＞非無菌原薬の順で査察工数が高くなっているように、資源配分の全体的傾向はいずれの査察当局で同様のように思われる。一方で、ラボツアーと文書調査の時間振り分け、実作業確認・デモンストレーション要求では無菌製剤において差が認められた。無菌操作においては、実際のヒトの動線がリスク要因になり、書面ではリスクが同定しにくいいためこの差は重要と考えられる。

本年度は査察当局のシステム要件の調査を欧州EMAの訪問及びシステム要件文書の精査により行った。これらをもとに日本の査察当局を対象にした品質システムについてのアンケートを作成し、協力を依頼した。企業アンケートによって、海外団体による査察実態の調査を行った。これらの結果、来年度前半に出る査察当局へのアンケート結果をもとにした品質システムの提案が必要となった。また、GMPガイドラインの体系的整備も課題である。』と報告されている。

PIC/SのGMPガイドラインは表5のように要件部分、推奨部分に分け系統化しまとめられている。一方、我が国では薬事法、省令、通知までの法的要件とされる部分は概念的記述が多く、欧州の要件部分に相当する部分に多くは研究班、学術・業界団体の発行したガイドラ

インに分散している状況である。又、日本の法的要件部分にはQ10の項で述べたように、品質システムモデルの

運営に欠かせない定期的な品質照査が含まれていない。

表5

PIC/S GMP Guide	
英語名	日本語名
PIC/S GMP Guide	PIC/S GMP ガイド
PIC/S GMP Guide (Introduction)	PIC/S GMP ガイド (序論)
PIC/S GMP Guide (Part I: Basic Requirements for Medicinal Products)	PIC/S GMP ガイド (パート I : 医薬品の必須要件)
PIC/S GMP Guide (Part II: Basic Requirements for Active Pharmaceutical Ingredients)	PIC/S GMP ガイド (パート II : 原薬の必須要件)
PIC/S GMP Guide (Annexes)	PIC/S GMP ガイド (アネックス)
Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products	アネックス 1 : 無菌医薬品の製造
Annex 2: Manufacture of biological medicinal products for human use	アネックス 2 : 生物由来医薬品の製造
Annex 3: Manufacture of radiopharmaceuticals	アネックス 3 : 放射性医薬品の製造
Annex 6: Manufacture of medicinal gases	アネックス 6 : 医療用ガスの製造
Annex 7: Manufacture of herbal medicinal products	アネックス 7 : 漢方薬の製造
Annex 8: Sampling of starting and packaging materials	アネックス 8 : 原料及び最終製品のサンプリング
Annex 9: Manufacture of liquids, creams and ointments	アネックス 9 : 液剤、クリーム (乳化) 剤、軟膏の製造
Annex 10: Manufacture of pressurised metered dose aerosol preparations for inhalation	アネックス 10 : 吸入剤 (エアゾール剤) の製造
Annex 11: Computerised systems	アネックス 11 : コンピューターシステム
Annex 12: Use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products	アネックス 12 : 医薬品製造での放射線の使用について
Annex 13: Manufacture of investigational medicinal products	アネックス 13 : 治験薬の製造
Annex 14: Manufacture of products derived from human blood or human plasma	アネックス 14 : 人由来の血液、プラズマから製造する医薬品の製造
Annex 15: Qualification and validation	アネックス 15 : クオリフィケーション及びバリデーション
Annex 16: [Qualified person and batch release]	アネックス 16 : クオリファイドパーソン及び出荷判定
Annex 17: Parametric release	アネックス 17 : パラメトリックリリース
Annex 18: [GMP Guide for active pharmaceutical ingredients]	アネックス 18 : 原薬のGMPガイド
Annex 19: Reference and retention samples	アネックス 19 : 参考品
Annex 20: Quality risk management	アネックス 20 : 品質のリスク管理

Recommendations	
英語名	日本語名
PIC/S GMP Guide for Blood Establishments	血液施設のためのPIC/S GMP ガイド
Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments	医療施設での医薬品調整における品質管理ガイド
Guidance on Parametric Release	パラメトリックリリースのガイダンス
Validation Master Plan Installation and Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation	バリデーションマスタープラン、IQ、OQ及び非無菌医薬品のプロセスバリデーション、洗浄バリデーション
Validation of Aseptic Process	無菌製造法に係るバリデーション
PIC/S Guide to Inspections of Source Plasma Establishments and Plasma Warehouses (Inspection Guide)	プラズマ施設及び保管施設のためのPIC/S査察ガイド
Good Practices for Computerised Systems in Regulated GXP Environments	規制されたGXP環境でのコンピューターシステムの管理
Recommendation on Sterility Testing	無菌試験での推奨
Isolators Used for Aseptic Processing and Sterility Testing	無菌製造及び無菌試験でのアイソレーターの使用について
Technical Interpretation of Revised Annex 1 to PIC/S GMP Guide	アネックス 1 : PIC/S GMP1ガイド (改定) の解釈

## まとめ

本稿では、改正薬事法のもとで国際調和を念頭においたGMPガイドラインおよびGMP査察手法ガイドラインの作成に関する厚生労働科学研究班の検討経過・成果を述べた。研究班の検討により、技術的論点・課題はほぼ検討されたものと考えられる。しかし、それら技術的論点を具体的に導入・運営するにはまだ多くの課題が残されている。

日本特有の課題として、定期的品質照査の要件化を含め、GMPガイドラインを、国際調和を踏まえ要件部分、推奨部分に分け系統化すること、行政側の査察管理体系の改善があげられる。又、グローバル化した医薬品開発・製造に対応するためには、企業側には、強固な、経営陣のコミットメントに裏付けされた医薬品品質システムの構築が求められ、行政側にも国際調和された品質(業務管理)システムを通じての国際協力が求められる。

厚生労働科学研究班には産官学から100名を超える方々から協力をいただきました。ここに御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) GMP：我が国のGMPはGMP省令、医薬品部分のGQP省令、薬局等構造規則省令の3つの省令から成り立っている。
- 2) JIS Z8101-1981 品質管理用語は、1999年にISO規格との整合性のためにJIS-Z8101:1999に置き換えられ、廃止となった。JIS Z8101-1981において、「品質」は、品物またはサービスが使用目的を満たしているかどうかを決定するための評価の対象となる固有の性質・性能の全体、と定義されている。この品質の定義が、Q6 Aでの「製品(原薬と製剤)の意図した用途への適切さのこと」、Q9での「製品、システム、または工程に係る本質的性質の組み合わせが要求事項を満たす程度」と共通の概念と捉えることができる。また、「品質管理」は、開発から生産に至る知識の流れと管理を背景とする全社的品質管理または総合的品質管理(TQM)の概念による体系的なもの、と定義されており、この概念は、最新の医薬品品質保証システムの理念に沿ったものと理解できる。「設計品質」は製造の目標としてねらった品質。「製造品質」とは設計品質をねらって製造した製品の実際の品質と定義されている。
- 3) 医薬品規制国際調和会議(ICH: International Congress of Harmonisation)のガイドラインはICHのホームページおよび医薬品医療機器総合機構のICHホームページに掲載されている。

<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

[http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)

- 4) 「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(医薬審発第568号 平成13年5月1日-Q6A)
- 5) 技術移転ガイドライン、平成16年度 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
- 6) GMPガイドライン作成・医薬品品質システムに関する研究班  
平成14年度から平成16年度：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(主任研究者 檜山行雄)  
医薬品製剤GMPガイドライン(16年度)  
技術移転ガイドライン(16年度)  
試験室管理ガイドライン(16年度)

平成17年度から平成19年度：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)  
医薬品製剤GMPガイドライン英語訳(17年度)  
医薬品製剤GMP指針(17年度)  
医薬品製剤GMP指針英語訳(19年度)  
技術移転ガイドライン英語訳(17年度)  
試験室管理ガイドライン英語訳(19年度)  
変更管理システムガイドライン案(19年度)  
変更管理システムガイドライン案英語訳(19年度)

平成20年度から平成22年度：医薬品の国際調和された品質管理監督システムの我が国への導入に際しての最適化に関する研究(研究代表者 檜山行雄)  
変更管理システムガイドライン(平成21年度)

- 7) GMP査察手法・査察システムに関する研究班  
平成15年度から平成17年度：リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する研究(主任研究者 青柳伸男)  
GMP査察方針(15年度)  
GMP査察システム査察提案(16年度)  
査察チェックリスト(17年度)

平成18年度から平成20年度：技術の進展等に対応した医薬品医療機器等の製造所の効率的監査手法のあり方等に関する研究(主任研究者 四方田千佳子)  
査察メモ(18-19年度)  
査察シナリオ(20年度)  
査察シナリオ英語訳(20年度)

平成21年度から平成23年度：GMP査察手法等の国