

201103018A

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化  
に関する研究 (H23-地球規模 - 指定 - 007)

平成23年度総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

平成24年(2012年) 5月

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際整合化  
に関する研究 (H23-地球規模 - 指定 - 007)

平成23年度総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

平成24年(2012年) 5月

## 目 次

### I 総括研究報告書

医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究

1

櫻井 信豪

### II 分担研究報告書

1. 医薬品GMPガイドラインの国際整合性確保に関する研究

7

檜山 行雄 櫻井 信豪

2. 医薬品添加物の国際的観点から見た品質管理基準のあり方に関する調査研究

13

木嶋 敬二

刊行物 一覧 及び 刊行物 写し 該当なし

厚生労働科学研究費補助金  
地球規模保健課題推進研究事業

医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 23 年度  
総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：国際的に流通している医薬品及びその添加剤を含む原材料の品質基準の国際的整合性は不可欠である。又、行政間の協働作業の観点からも運営手法の国際的整合が求められる。本研究では医薬品やその添加剤に関する国際的な GMP ガイドラインを把握し、統合化を図ることで国内の製薬企業や GMP 調査員の質の向上に寄与するものである。

その初年度の研究として、

1. 医薬品 GMP ガイドラインの国際整合性確保について、日本国内の GMP ガイドラインと国際的な査察団体の利用するガイドラインの内容比較を行い、国際統合化に必要な内容を把握した上で、系統化を行うことを考えている。GMP ガイドラインは製品品質を担保する上でひとつの手法であり、国際査察団体の GMP ガイドラインの比較分析を行った結果、国内ガイドラインとの間に大きな乖離がないことが確認できたことから、まず『当面、国際査察団体の GMP ガイドラインを国内の既存 GMP ガイドライン類と並列に導入し、時間をかけ既存ガイドライン類と国際査察団体のガイドラインと融合していく。』ことを提案した。しかしながら国際整合の観点から、最重要項目として上げられた“リスクマネジメントの概念の国内 GMP ガイドラインへの取り込み”や“定期品質照査の実施”、“安定性モニターの実施”等については、『GMP の要件とする』ことを提案した。これらは、現実的には既に一部の企業では自主的に導入されているが、GMP 施行通知の改訂に盛り込むことや GMP/QMS 事例集で具体的な解説を行う等の取り組みが継続的に必要であることを認識した。
2. 国際査察団体の GMP ガイドラインでは、医療用ガスと植物性医薬品の刻みのみの工程にも GMP が対象となっていることから、関連企業団体に依頼し自主基準の改訂作業を進め、国際統合を図った。さらに再生医療製品に関する GMP ガイドラインは欧州で作成されているものの、国内にはまだないため、その作成の要否についても業界団体を通じ、アンケートを実施し、必要性を認識した。

3. 医薬品添加剤自主 GMP ガイドラインの国際整合性について、医薬品添加剤は業種ごとにそれぞれ多様な成分が配合されているが品質管理の基準は必ずしも同じではない現状にある。また、医薬品添加剤としての GMP についても、日本、米国、EU の基準の考え方が明確に業界全体に広まっていないことにも問題がある。本研究では、GMP を基準とした添加剤の品質管理について、調査を行い、その収集した情報を業界全体に提供することで、高品質な添加剤の製造に寄与することを目的としている。初年度の成果として、まず、①日本の添加剤に関連する GMP (品質管理基準) の調査について制定の経緯及び改定内容の整理及び②日本の医薬品添加剤 GMP 自主基準、IPEC Europe と IPEC America とのジョイント GMP、ICH Q7 の各項目を比較することで品質管理に関する考え方の整理を行っている。また、海外の基準である③The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006 の翻訳を行った。

研究分担者 檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所

研究分担者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

医薬品 GMP ガイドラインの研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬工業協会、大阪医薬品協会、東京医薬品工業協会、製剤ガイドライン研究班、無菌操作法指針改訂班、日本 PDA 製薬学会、日本放射性医薬品協会、日本産業・医療ガス協会、日本漢方生薬製剤協会、日本製薬団体連合会、CSV 検討会、治験薬 GMP 改訂班、血液製剤協会の各代表の方々

福島県、群馬県、東京都、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、奈良県、広島県、山口県、高知県、福岡県、宮崎県及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部から参加した GMP 調査当局会議のメンバーの方々

医薬品添加剤自主 GMP ガイドラインの研究に協力された方々

ガイドライン委員会：三井 浩 (イーニッケルケミカル㈱)、和泉 昇 (林原林業㈱)、小笠原由明 (日本カラコン合同会社)、御宮知孝仁 (日本合成化学工業㈱)、関口裕康 (アステラス製薬㈱)、武野史朗 (五協産業㈱)、藤野美弘 (DMV フォンテイクソル°エツ㈱)

その他 GMP 委員会で一部協力が得られた。

## A. 研究目的

医薬品GMPガイドラインの国際整合性確保について、現状日本国内に医薬品の製造管理・品質管理・品質保証のためのガイドライン的なものが複数存在するものの、体系化されておらず、各々のガイドラインの位置付けが曖昧であり製薬業界、行政当局双方ともに利用しづらく内容も国際的な整合性が確保されているか不明である。

国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体の利用するガイドラインの内容比較を行い、国際統合化に必要な内容を把握した上で、国内外の製薬業界、行政当局双方にとって利用しやすいよう、ガイドライン全体の体系化を提案することを目的とする。

研究分担者の檜山は平成17年施行の薬事法・GMP省令の下で使える製剤のGMPガイドラインを平成14年からの厚生労働科学研究を通じ、製剤GMP指針としてまとめた。

一方、研究代表者の櫻井は平成22年から国際査察団体のGMPガイドラインと国内の既存GMPガイドライン類（上記の製剤GMP指針、GMP事例集、日本薬局方の参考情報など）の比較を予備的に開始した。この比較においては、内容はほぼ同等になるが、系統的になっておらず、同等性を主張するためには膨大な説明資料が必要になることが明らかとなった。又、系統的でないことがGMP運営上にも懸念があるとされた。

医薬品添加剤は日本、米国、EUにおいて自主的GMP基準であり、各国とも統一された基準ではない。医薬品ではないが、安全で品質が安定した医薬品添加剤を供給するためにも、国際的な基準を研究・理解し

国内GMP自主基準を整備することは、意義が高い。本研究では、海外の自主的GMP基準を翻訳する等、国内で利用可能な自主基準を提案することを目的としている。

## B. 研究方法

医薬品GMPガイドラインの研究分担は、平成22年から実施している国際査察団体（PIC/S）のGMPガイドラインと国内のGMPガイドラインの比較分析を行った業界団体等と、実際にGMP調査を実施する独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び都道府県の代表者から組織している。

B-1 日本国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体（PIC/S）の利用するガイドラインとしてPIC/S GMPガイドラインの比較検討を行い、国際的に整合性がとれたGMPガイドラインの作成および体系化の提案を行う。

B-2 欧州各国のGMP査察当局が参加しGMPガイドラインの作成を行っているGMP inspectors working group及び国際的査察団体であるPIC/Sの年次会議に参加し、GMPガイドライン作成及びその運用について把握した上で、国内ガイドラインの体系化の参考とする。また、PIC/Sのコミッティメンバー等に日本のガイドライン体系化案の確認を行う。

B-3 医薬品添加剤の国内及び海外自主基準を比較し、品質管理に関する考え方の整理を行う。

## C. 研究結果

国際査察団体（PIC/S）の GMP ガイドラインと国内の GMP ガイドラインの比較分析結果及び国際整合化のための検討結果は以下のとおりである。

### C-1 ガイドラインの国際整合化及び体系化

国際的なガイドラインとして PIC/S の GMP ガイド及びアネックスを対象とし、日本国内の GMP 関連の通知等（GMP 省令、施行通知、GMP 事例集、日本薬局方参考情報、製剤 GMP 指針など）との比較分析を行った結果、内容的にはほぼ同等であることが示されたが、日本で GMP 対象外になっている部分（植物性医薬品の一部工程及び医療用ガス）のみに大きな差異があることが把握できた。また、各論的（特定の設備に対する要件等）な部分で、具体的な記載がない部分があることや、事務連絡、自主基準等、その位置付けが曖昧なものに要件が記載されておりどこに何が書いてあるか把握しにくく、規制要件なのかどうか等の位置付けが不明瞭であるという結果が得られた。このため以下のような検討を行った。

#### 1. GMP の対象範囲が異なる事項に対する対応

国際査察団体（PIC/S）の GMP ガイドラインでは、医療用ガスと植物性医薬品の刻みのみを行う製造所は GMP の対象とされていたものの、我が国の薬事法施行令では対象外であった。そのため、医療用ガスについては、日本産業・医療用ガス協会の研究協力者を中心に国際査察団体（PIC/S）の GMP ガイドラインを考慮した業界自主基準の作成を行った。これは、最終的に厚生労働省医薬食品局監視指

導・麻薬対策課から事務連絡として平成 24 年 2 月 13 日に発出された。

一方、植物性医薬品については、日本漢方生薬製剤協会、日本製薬団体連合会の協力を得て、従来からある業界自主基準に生薬の刻み工程の製造管理及び品質管理方法を入れる改訂を行った。この改訂自主基準についても最終的には厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から事務連絡として平成 24 年 2 月 16 日に発出された。

#### 2. ガイドライン体系化への対応

国際査察団体（PIC/S）である PIC/S GMP ガイドラインと国内 GMP ガイドラインの両者に基本的なギャップはなかったものの、各論的には国内ガイドラインには具体的な記載が少ないことや、事務連絡や自主基準などの位置付けが曖昧なものに要件が記載されているなど、PIC/S GMP ガイドラインと比較すると国内ガイドラインは全体を把握しにくい状況であった。そのため、法的な拘束力に関連して大まかに 2 段階に分類して位置付けを明確化するとともに、当面の間、PIC/S GMP ガイドラインを国内 GMP ガイドラインに一例として追加し、製品品質の確保のための参考に利用できるように位置づけにすることを提案した。また、将来的には、同様の内容が記載された国内のガイドラインを段階的に整理し、PIC/S ガイドラインに順次統合することにより国内ガイドラインを体系化することを提案した。これに関し、最終的に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から平成 24 年 2 月 1 日に事務連絡が発出された。

### C-2 国際的なガイドラインの作成状況及び

## 運用状況の調査

欧州各国の GMP 査察当局が参加し GMP ガイドラインの作成を行っている GMP inspectors working group 及び国際的査察団体である PIC/S の年次会議に参加し、国際的な GMP ガイドライン作成状況及びその運用状況について調査した。また、PIC/S のコミッティメンバー等に日本のガイドライン体系化に関する研究班案が妥当かについて調査を行った。その結果、国際的なガイドラインの最新の作成状況が把握できたとともに、C-1 の提案を、PIC/S コミッティメンバー（会長、前会長等）に説明し、一定の理解を得ることができた。

また、これらの会議においては、作成されたガイドラインの運用に関しての議論が行われており、ガイドライン作成後の運用方法の整合化が非常に重要であることが認識された。

## C-3 医薬品添加剤の海外自主基準の調査

海外の医薬品添加剤に関する自主基準について、翻訳等、調査を行った結果、国内の医薬品添加剤自主基準が、各医薬品添加剤の製造においてその製品の製造での適切性に重点を置いているのに対し、欧米の自主基準は ISO の考えかたを基本におき、医薬品添加剤の製造における適切なマネージメント体制を整備すること主眼としていることが判明した。

## D. 考察

ガイドラインの国際整合化及び体系化への提案等により、企業と査察側の両者に参考のできるガイドラインの幅が広がるとともに国際整合面での同等性が確保され、外

国企業にとっても理解されやすい国内制度となった。

いずれにしても GMP ガイドラインはあくまで製品品質確保のための管理手法の参考であり、製造業者はどのガイドラインを使用しても良いが、どれにも準拠していない場合は品質確保ができる理由を GMP 査察官に十分な説明をしなければならない点においては従来どおりの運用である点や GMP 調査員は、査察現場で十分に事象を把握し、製品リスクや公衆衛生へのリスクへの影響を科学的に考えるだけの能力が求められる点で留意が必要である。

また、国際査察団体（PIC/S）の GMP ガイドラインと国内の GMP ガイドラインの比較分析結果から両者に大きな差異はなかったものの、品質保証の充実の観点とグローバルの観点から単なるガイドラインではなく、拘束性の高い GMP 施行通知に盛り込むべき事項を検討した。以下の点について、GMP 施行通知への記載を提案した。

- (1) バリデーション基準の改訂
- (2) 製品品質の照査の導入
- (3) 安定性モニタリング
- (4) 原材料の参考品としての保管
- (5) 原材料メーカーの管理
- (6) リスクマネジメントの概念の取り込み

以上については、今後、継続的な調査と検討が求められる。

一方、医薬品添加剤の海外自主基準の調査については、国内の医薬品添加剤自主基準が、各医薬品添加剤の製造においてその製品の製造での適切性に重点を置いているのに対し、欧米の自主基準は ISO の考え



かたを基本におき、医薬品添加剤の製造における適切なマネジメント体制を整備すること主眼としていることが判明した。今後、継続的な調査と検討が求められる。

#### E. 結論

国際査察団体 (PIC/S) の GMP ガイドラインと国内 GMP ガイドラインで差異があった、医療用ガスと植物性医薬品の一部の工程 (刻み工程) については、業界団体の自主基準を作成・改訂し、それを厚生労働省から事務連絡とすることで国内ガイドラインの位置づけとして国際整合を図った。差異の無い部分については、国際査察団体 (PIC/S) の GMP ガイドラインを国内の GMP ガイドラインの一部とすることで国際整合を確保した。今後、品質保証のさらなる充実のため、GMP 施行通知に反映すべき事項の継続的検討が必要である。

F. 健康危害情報  
なし

#### G. 研究発表

誌上発表

なし

口頭発表

1. 檜山行雄、PIC/S加盟申請について一申請課題と展望一、第22回山口GMP研究会 (平成24年1月、山口)、静岡県平成23年度第2回医薬品製造業者品質管理講習会 (平成24年2月、静岡)

2. 櫻井信豪、'PIC/S加盟を踏まえたGMPの今後の動向' QA-センター講演、平成24年2月 (大阪) 3月 (東京)

本研究班の成果をもとに発出された事務連絡

1) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について、事務連絡、平成24年2月1日

2) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」の質疑応答集(Q&A)について、事務連絡、平成24年2月1日

3) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、医療用ガスに関する製造管理及び品質管理の基準 (自主基準) について、事務連絡、平成24年2月13日

4) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準 (日本製薬団体連合会自主基準) について、事務連絡、平成24年2月16日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金  
地球規模保健課題推進研究事業

医薬品 GMP ガイドラインの国際整合性確保に関する研究  
平成 23 年度  
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構  
研究分担者 檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：国際的に流通している医薬品の品質基準の国際的整合性は不可欠である。又、行政間の協働作業の観点からも運営手法の国際的整合が求められる。本研究では医薬品に関する国際的な GMP ガイドラインを把握し、整合化を図ることで国内の製薬企業や GMP 調査員の質の向上に寄与するものである。

その初年度の研究として、

1. 医薬品 GMP ガイドラインの国際整合性確保について、日本国内の GMP ガイドラインと国際的な査察団体の利用するガイドラインの内容比較を行い、国際整合化に必要な内容を把握した上で、系統化を行うことを考えている。GMP ガイドラインは製品品質を担保する上でひとつの手法であり、国際査察団体の GMP ガイドラインの比較分析を行った結果、国内ガイドラインとの間に大きな乖離がないことが確認できたことから、まず『当面、国際査察団体の GMP ガイドラインを国内の既存 GMP ガイドライン類と並列に導入し、時間をかけ既存ガイドライン類と国際査察団体のガイドラインと融合していく。』ことを提案した。しかしながら国際整合の観点から、最重要項目として上げられた“リスクマネジメントの概念の国内 GMP ガイドラインへの取り込み”や“定期品質照査の実施”、“安定性モニターの実施”等については、『GMP の要件とする』ことを提案した。これらは、現実的には既に一部の企業では自主的に導入されているが、GMP 施行通知の改訂に盛り込むことや GMP/QMS 事例集で具体的な解説を行う等の取り組みが継続的に必要であることを認識した。
2. 国際査察団体の GMP ガイドラインでは、医療用ガスと植物性医薬品の刻みのみの工程にも GMP が対象となっていることから、関連企業団体に依頼し自主基準の改訂作業を進め、国際整合を図った。さらに再生医療製品に関する GMP ガイドラインは欧州で作成されているものの、国内にはまだないため、その作成の要否についても業界団体を通じ、アンケートを実施し、必要性を認識した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬工業協会、大阪医薬品協会、東京医薬品工業協会、製剤ガイドライン研究班、無菌操作法指針改訂班、日本 PDA 製薬学会、日本放射性医薬品協会、日本産業・医療ガス協会、日本漢方生薬製剤協会、日本製薬団体連合会、CSV 検討会、治験薬 GMP 改訂班、血液製剤協会の各代表の方々

福島県、群馬県、東京都、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、奈良県、広島県、山口県、高知県、福岡県、宮崎県及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部から参加した GMP 調査当局会議のメンバーの方々

## A. 研究目的

医薬品GMPガイドラインの国際整合性確保について、現状日本国内に医薬品の製造管理・品質管理・品質保証のためのガイドライン的なものが複数存在するものの、体系化されておらず、各々のガイドラインの位置付けが曖昧であり製薬業界、行政当局双方ともに利用しづらく内容も国際的な整合性が確保されているか不明である。

本研究は、国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体の利用するガイドラインの内容比較を行い、国際整合化に必要な内容を把握した上で、国内外の製薬業界、行政当局双方にとって利用しやすいよう、ガイドライン全体の体系化を提案することを目的とする。

研究分担者の檜山は平成17年施行の薬事法・GMP省令の下で使える製剤のGMPガイドラインを平成14年からの厚生労働科学研究を通じ、製剤GMP指針としてまとめた。

一方、研究代表者の櫻井は平成22年から国際査察団体のGMPガイドラインと国内の既存GMPガイドライン類（上記の製剤GMP指針、GMP事例集、日本薬局方の参考情報など）の比較を予備的に開始した。この比較においては、内容はほぼ同等になるが、系統的になっておらず、同等性を主張するためには膨大な説明資料が必要になることが明らかとなった。又、系統的でないことがGMP運営上にも懸念があるとされた。

## B. 研究方法

当研究班は、平成22年から実施している国際査察団体（PIC/S）のGMPガイドラインと国内のGMPガイドラインの比較分

析を行った業界団体等と、実際にGMP調査を実施する独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び都道府県の代表者から組織している。業界団体等としては、日本製薬工業協会、大阪医薬品協会、東京医薬品工業協会、製剤ガイドライン研究班、無菌操作法指針改訂班、日本PDA製薬学会、日本放射性医薬品協会、日本産業・医療ガス協会、日本漢方生薬製剤協会、日本製薬団体連合会、CSV検討会、治験薬GMP改訂班、血液製剤協会等の協力を得た。一方、GMP調査を行う側として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部、福島県、群馬県、東京都、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、奈良県、広島県、山口県、高知県、福岡県及び宮崎県のGMP調査員の代表者から構成したGMP調査当局会議のメンバーの協力を得た。

B-1 日本国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体（PIC/S）の利用するガイドラインとしてPIC/S GMPガイドラインの比較検討を行い、国際的に整合性がとれたGMPガイドラインの作成および体系化の提案を行う。

B-2 欧州各国のGMP査察当局が参加しGMPガイドラインの作成を行っているGMP inspectors working group及び国際的査察団体であるPIC/Sの年次会議に参加し、GMPガイドライン作成及びその運用について把握した上で、国内ガイドラインの体系化の参考とする。また、PIC/Sのコミッティメンバー等に日本のガイドライン体系化案の確認を行う。

## C. 研究結果

国際査察団体 (PIC/S) の GMP ガイドラインと国内の GMP ガイドラインの比較分析結果及び国際整合化のための検討結果は以下のとおりである。

### C-1 ガイドラインの国際整合化及び体系化

国際的なガイドラインとして PIC/S の GMP ガイド及びアネックスを対象とし、日本国内の GMP 関連の通知等 (GMP 省令、施行通知、GMP 事例集、日本薬局方参考情報、製剤 GMP 指針など) との比較分析を行った結果、内容的にはほぼ同等であることが示されたが、日本で GMP 対象外になっている部分 (植物性医薬品の一部工程及び医療用ガス) のみに大きな差異があることが把握できた。また、各論的 (特定の設備に対する要件等) な部分で、具体的な記載がない部分があることや、事務連絡、自主基準等、その位置付けが曖昧なものに要件が記載されておりどこに何が書いてあるか把握しにくく、規制要件なのかどうか等の位置付けが不明瞭であるという結果が得られた。このため以下のような検討を行った。

#### 1. GMP の対象範囲が異なる事項に対する対応

国際査察団体 (PIC/S) の GMP ガイドラインでは、医療用ガスと植物性医薬品の刻みのみを行う製造所は GMP の対象とされていたものの、我が国の薬事法施行令では対象外であった。そのため、医療用ガスについては、日本産業・医療用ガス協会の研究協力者を中心に国際査察団体 (PIC/S) の GMP ガイドラインを考慮した業界自主基準の作成を行った。これは、

最終的に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から事務連絡として平成 24 年 2 月 13 日に発出された。

一方、植物性医薬品については、日本漢方生薬製剤協会、日本製薬団体連合会の協力を得て、従来からある業界自主基準に生薬の刻み工程の製造管理及び品質管理方法を入れる改訂を行った。この改訂自主基準についても最終的には厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から事務連絡として平成 24 年 2 月 16 日に発出された。

#### 2. ガイドライン体系化への対応

国際査察団体 (PIC/S) である PIC/S GMP ガイドラインと国内 GMP ガイドラインの両者に基本的なギャップはなかったものの、各論的には国内ガイドラインには具体的な記載が少ないことや、事務連絡や自主基準などの位置付けが曖昧なものに要件が記載されているなど、PIC/S GMP ガイドラインと比較すると国内ガイドラインは全体を把握しにくい状況であった。そのため、法的な拘束力に関連して大まかに 2 段階に分類して位置付けを明確化するとともに、当面の間、PIC/S GMP ガイドラインを国内 GMP ガイドラインに一例として追加し、製品品質の確保のための参考に利用できるように位置付けにすることを提案した。また、将来的には、同様の内容が記載された国内のガイドラインを段階的に整理し、PIC/S ガイドラインに順次統合することにより国内ガイドラインを体系化することを提案した。これに関し、最終的に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から平成 24 年 2 月 1 日に事務連絡が発出された。

## C-2 国際的なガイドラインの作成状況及び運用状況の調査

欧州各国の GMP 査察当局が参加し GMP ガイドラインの作成を行っている GMP inspectors working group 及び国際的査察団体である PIC/S の年次会議に参加し、国際的な GMP ガイドライン作成状況及びその運用状況について調査した。また、PIC/S のコミッティメンバー等に日本のガイドライン体系化に関する研究班案が妥当かについて調査を行った。その結果、国際的なガイドラインの最新の作成状況が把握できたとともに、C-1 の提案を、PIC/S コミッティメンバー（会長、前会長等）に説明し、一定の理解を得ることができた。

また、これらの会議においては、作成されたガイドラインの運用に関しての議論が行われており、ガイドライン作成後の運用方法の整合化が非常に重要であることが認識された。

## D. 考察

ガイドラインの国際整合化及び体系化への提案等により、企業と査察側の両者に参考のできるガイドラインの幅が広がるとともに国際整合面での同等性が確保され、外国企業にとっても理解されやすい国内制度となった。

いずれにしても GMP ガイドラインはあくまで製品品質確保のための管理手法の参考であり、製造業者はどのガイドラインを使用しても良いが、どれにも準拠していない場合は品質確保ができる理由を GMP 査察官に十分な説明をしなければならない点においては従来どおりの運用である点や GMP 調査員は、査察現場で十分に事象を把握し、

製品リスクや公衆衛生へのリスクへの影響を科学的に考えるだけの能力が求められる点で留意が必要である。

また、国際査察団体（PIC/S）の GMP ガイドラインと国内の GMP ガイドラインの比較分析結果から両者に大きな差異はなかったものの、品質保証の充実の観点とグローバルの観点から単なるガイドラインではなく、拘束性の高い GMP 施行通知に盛り込むべき事項を検討した。以下の点について、GMP 施行通知への記載を提案した。

- (1) バリデーション基準の改訂
- (2) 製品品質の照査の導入
- (3) 安定性モニタリング
- (4) 原材料の参考品としての保管
- (5) 原材料メーカーの管理
- (6) リスクマネジメントの概念の取り込み

以上については、今後、継続的な調査と検討が求められる。

## E. 結論

国際査察団体（PIC/S）の GMP ガイドラインと国内 GMP ガイドラインで差異があった、医療用ガスと植物性医薬品の一部の工程（刻み工程）については、業界団体の自主基準を作成・改訂し、それを厚生労働省から事務連絡とすることで国内ガイドラインの位置づけとして国際整合を図った。差異の無い部分については、国際査察団体（PIC/S）の GMP ガイドラインを国内の GMP ガイドラインの一部とすることで国際整合を確保した。今後、品質保証のさらなる充実のため、GMP 施行通知に反映すべき事項の継続的検討

が必要である。

#### F. 健康危害情報

なし

#### G. 研究発表

誌上発表

なし

口頭発表

1. 檜山行雄、PIC/S加盟申請について一申請課題と展望一、第22回山口GMP研究会（平成24年1月、山口）、静岡県平成23年度第2回医薬品製造業者品質管理講習会（平成24年2月、静岡）

2. 櫻井信豪、‘PIC/S加盟を踏まえたGMPの今後の動向’ QA-センター講演、平成24年2月（大阪）3月（東京）

本分担研究の成果を基に発出された事務連絡

1) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について、事務連絡、平成24年2月1日

2) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」の質疑応答集(Q&A)について、事務連絡、平成24年2月1日

3) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、医療用ガスに関する製造管理及び品質管理の基準（自主基準）について、事務連絡、平成24年2月13日

4) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準（日本製薬団体連

合会自主基準）について、事務連絡、平成24年2月16日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

添付資料

1. ガイドライン体系化提案

2. PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について 平成24年2月1日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡

3. 「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」の質疑応答集(Q&A)について 平成24年2月1日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡

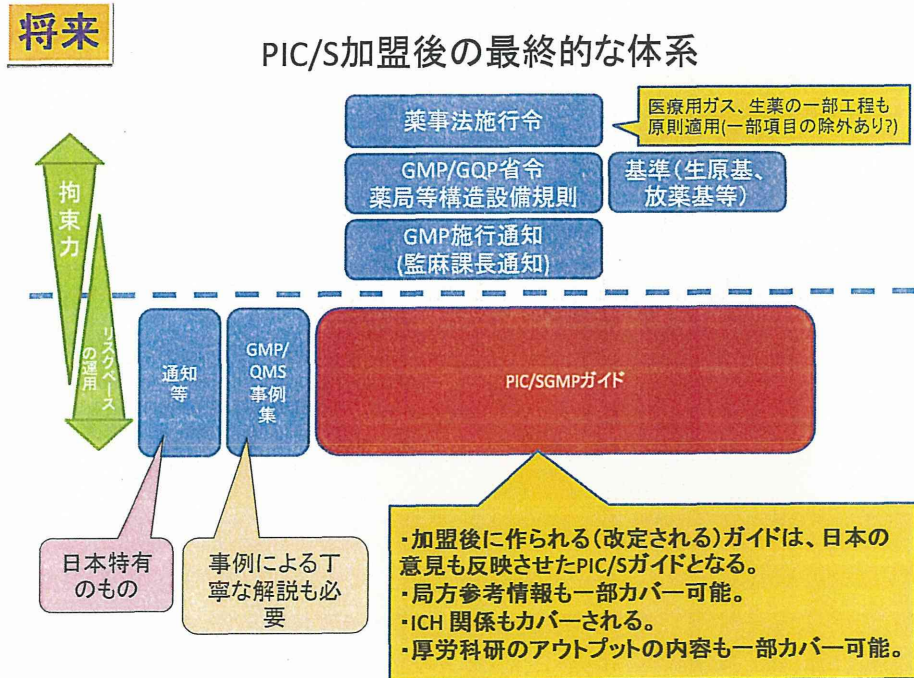
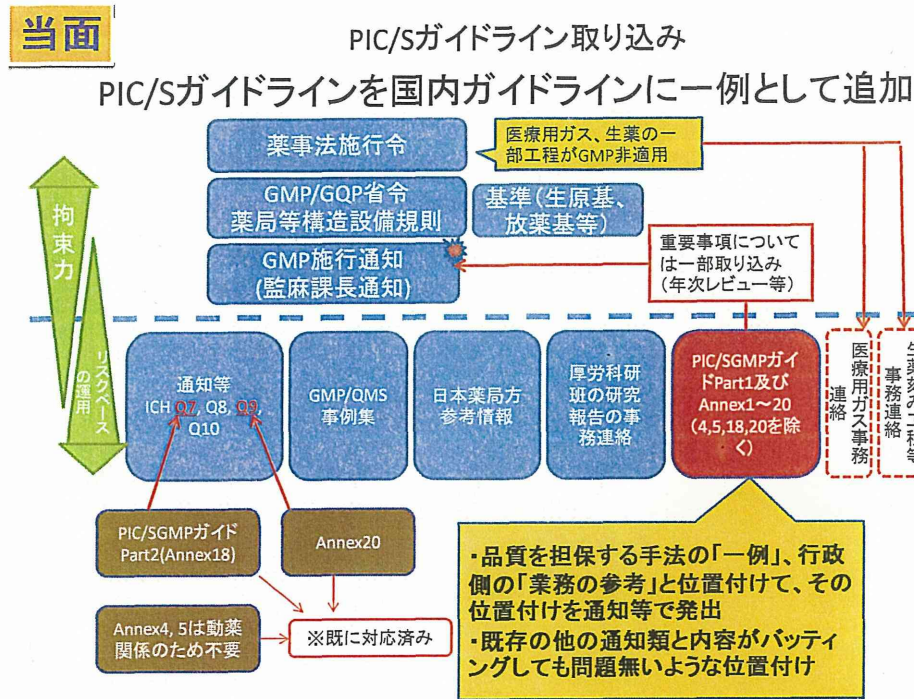
4. 医療用ガスに関する製造管理及び品質管理の基準（自主基準）について 平成24年2月13日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡

5. 生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準（日本製薬団体連合会自主基準）について 平成24年2月16日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡

6. 2011 PIC/S年次会議参加報告

7. 欧州医薬品庁のGMP査察官会議への参加

ガイドライン体系化提案





事 務 連 絡  
平成 2 4 年 2 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

P I C / S の G M P ガイドラインを活用する際の考え方について

我が国の医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理においては、医薬品及び医薬部外品の製造等に係る適合性確認の基準及び医薬品及び医薬部外品の製造業者等に対する遵守事項について、「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 1 6 年厚生労働省令第 1 7 9 号。以下「GMP 省令」という。）等により示しているところである。一方、近年の医薬品の品質確保に対する国際的な動向は著しく変化してきており、品質確保の手法として、外国での品質確保の実施方法を参考とし、業務に活用することが重要となる。さらに、GMP 調査においても国際的な協力や情報交換等の必要性が高まっている状態であり、その業務の実施体制を一層充実することが求められている。

このような状況を踏まえ、GMP 省令第 3 条の適用の範囲に規定される製造所及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 2 8 号）第 1 7 条第 1 項及び第 2 6 条の 3 の規定に基づく「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）について」（平成 2 0 年 7 月 9 日付け薬食発第 0 7 0 9 0 0 2 号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「治験薬 GMP 通知」という。）が適用される製造所に対し、国際整合等の観点から、医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム（以下「P I C / S」という。）の GMP ガイドラインを参考として活用する際の考え方を事務連絡としてとりまとめたので、下記事項に御留意のうえ、周知徹底方御配慮願いたい。

なお、本事務連絡の写しについては、別記の関係団体等あてに送付することを念のため申し添える。

記

P I C / S の G M P ガイドラインの活用に係る取扱いについては、以下のとおりとすること。

- (1) GMP省令は、薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第20条第1項及び薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第96条の規定に示すとおり、生薬を粉末にし、又は刻む工程のみを行う製造所や、医療用に供するガス類のうち厚生労働大臣が指定するものを製造する製造所には適用しないため、これらの製造所に対して、PIC/SのGMPガイドラインを活用する場合であっても、GMP省令を適用しない範囲に変更はないものであること。
- (2) 治験薬の品質確保については、従前の通り治験薬GMP通知を踏まえ、PIC/SのGMPガイドラインを活用するものであること。
- (3) 別紙に掲げるPIC/SのGMPガイドラインには外国における品質確保のための様々な具体的手法が示されているところであり、GMPを運用する上での参考となる品質確保の手法を示したものであること。実際の運用においては、製造業者等の自らの手法においてもPIC/SのGMPガイドラインの手法と同等以上の品質が確保される場合、PIC/SのGMPガイドラインの手法を活用することの是非については、製造業者等において主体的に判断して対応すべきものであること。
- (4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び都道府県のGMP調査に係る業務等にあたっては、PIC/SのGMPガイドラインを品質確保のための参考となる手法とし、製造業者等の自らの製造管理及び品質管理の手法によってもPIC/SのGMPガイドライン等の手法と同等以上の品質が確保されているか、科学的な知見に基づき検討すべきものであること。その結果、製造業者等の自らの手法において、許容できない品質及び保健衛生に対するリスクがあると判断される場合にあっては、GMP省令を踏まえた上で必要に応じPIC/SのGMPガイドラインにある手法を活用するよう指導しても差し支えないこと。
- (5) PIC/SのGMPガイドラインのうち、別紙に記載のないパートII、アネックス4、アネックス5、アネックス16、アネックス18及びアネックス20については、その対象が薬事法（昭和35年法律第145号）に該当しないもの又は国内で別途通知され、その取扱いが定められているものであること。また、同様に記載のないPIC/SのGMPガイドラインに付随して発行されている「Recommendations」に係る各文書に関しては、別紙の各ガイドラインをさらに詳細に記載したものであることから、各ガイドラインを用いる場合には業務の参考とし活用する対象となるものであること。

別紙	(1) PIC/S GMPガイドライン	パートI
別紙	(2) PIC/S GMPガイドライン	アネックス1
別紙	(3) PIC/S GMPガイドライン	アネックス2
別紙	(4) PIC/S GMPガイドライン	アネックス3

別紙	(5)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス6
別紙	(6)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス7
別紙	(7)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス8
別紙	(8)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス9
別紙	(9)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス10
別紙	(10)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス11
別紙	(11)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス12
別紙	(12)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス13
別紙	(13)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス14
別紙	(14)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス15
別紙	(15)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス17
別紙	(16)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス19

## 別記

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

日本製薬団体連合会

日本漢方生薬製剤協会

一般社団法人日本産業・医療ガス協会

日本製薬工業協会

日本医薬品原薬工業会

日本 OTC 医薬品協会

社団法人東京医薬品工業協会

大阪医薬品協会

社団法人日本薬業貿易協会

米国研究製薬工業協会在日技術委員会

在日米国商工会議所製薬小委員会

欧州製薬団体連合会在日執行委員会