

201203006A

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24年度総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

平成25年(2013年) 3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. 医薬品のGMPガイドラインの国際統合性確保に関する研究9

櫻井 信豪 檜山 行雄 坂本 知昭

2. 医薬品添加剤自主 GMP ガイドラインの国際統合性に関する研究81

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24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。

2年目の研究として、

○**医薬品GMPガイドラインの国際整合性確保**については、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。2年目の本年度は、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”、“原材料の参考品としての保管”、“原材料メーカーの管理”、“バリデーション基準の改訂”の6項目については、『GMPの要件とする。』ことを提案した。拘束性があるGMP施行通知の改訂及びGMP/QMS事例集の改訂に着手し、研究班としての最終案を厚生労働省に提案することに至った。

GMPや品質保証の考えは、サイエンスベース、リスクベース等に基づき、絶えず深化するものである。国際的な査察団体のガイドラインも改訂された部分もあり、継続的に国内ガイドラインに反映することが重要であり、引き続き、検討を行っていく。

○**医薬品添加剤自主GMPガイドラインの国際整合性**については、添加剤は業界ごとに品質管理の基準は必ずしも同じではない現状にある。本研究では、GMPを基準とした医薬品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や海外の関連基準の翻訳等を実施した。

2年目である本年は①**医薬品添加剤メーカー**を対象に**医薬品添加剤の品質管理の実態**のア

ンケート調査を実施して、現状の把握を行った。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の各条文と医薬品添加剤GMP自主基準の各条文との対比を行った。

現在相違点のまとめを行っている。まとめの結果相違点の意義づけの報告については最終年度に報告をする。

③IPEC Europe と IPEC America とのジョイント GMP に付随する査察部分の規定であるオーディットガイドラインの翻訳を行った。

研究分担者

檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬団体連合会の各業界団体代表の方々、福岡県、山口県及び神奈川県の実務担当者

日本医薬品添加剤協会のGMP委員会、Federation・ガイドライン委員会

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。

これら懸念点を解消し、国際的なGMPを国内で運用するための方策を提案し、実行することが本研究の最大の主旨である。

一方、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。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。

国内の基準を整備するにあたり、日本の医薬品添加剤がどのような基準の品質管理のもとで製造されているのかの実態調査を行い基準整備の資料とした。

本研究では、海外の自主的GMP基準を翻訳して国内で制定されている自主基準に反映できるように整理して海外の基準との整合性がある自主基準を提案することを目的としている。海外の基準であるIPECのジョイントGMPの査察基準（オーディットの基準）も翻訳し査察に対する参考資料とする。

B. 研究方法

昨年度（初年度）の当研究班は、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た。

2年目である本年度は、業界団体として日本製薬団体連合会と福岡県、山口県、神奈川県薬務課担当者の協力を得て進めた。

B-1 PIC/SのGMPガイドラインの改訂は、年2回開催されるPIC/S総会にて確認後、承認される手続きを踏む。直近のガイドライン制定・改訂状況を確認するため、福岡県薬務課担当者の協力を得て参加した。また、国際状況の把握として、山口県薬務課担当者の協力を得て、原薬に関するPIC/S EXPERT CIRCLEに参加した。

原薬に関する現行ガイダンスと改訂案を確認した。詳細は別添資料に記載している（2年度）。

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 に、神奈川県薬務課担当者の協力を得て、昨年引き続き参加した。

B-3 国内の GMP ガイドラインを整備するひとつとして、法的拘束性がある GMP 課長通知の改訂及びその具体的な事例を記載した GMP/QMS 事例集（事務連絡）の改訂に着手した（2年度）。

B-4 日本の医薬品添加剤がどのような基準で製造され供給されているかの実態を医薬品添加剤製造企業へのアンケート調査を行い、医薬品添加剤の品質管理に関する考え方の整理を行う
更に、IPEC Europe と IPEC America とのジョイント GMP の査察部分であるオーディットガイドラインの翻訳を行う。

C. 研究結果

初年度に実施した国際査察団体（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-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

2 年次も欧州各国の 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、初年度の研究成果物を提案として、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つい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。

2 年次に福岡県薬務課担当に協力を得て参加した PIC/S 総会ではバリデーション、クオリフィケーションをテーマに議論されたほか、FDA のバリデーションガイドライン改訂などの紹介があった。

また、山口県薬務課担当の協力を得て、原薬に関する PIC/S EXPERT CIRCLE に参加し、原薬に関する現行ガイダンスと改訂案を確認した。さらに、続けて開催された国際 GMP サミットにも参加し、不良医薬品及び偽造薬に対する監視体制のグローバルな連携の在り方に関する課題等を確認した。

さらに、神奈川県薬務課担当の協力を得て参加した GMP/GDP 査察官ワーキンググループ会議では、GMP の現行ガイダンスの改訂事項及び MRA 等の協定に関する課題を確認した。

C-3 国内の運用する GMP の国際整合を確

保する目的で、以下の 6 点を提案した。
この適用については、法的拘束性がある GMP 課長通知を改訂することで達成可能である。

これらの検討は業界への影響があると共に専門的部分が多いこともあり、別紙のような体制で検討を進めた。

最終的にこれら 6 点を踏まえた GMP 施行通知の改訂案を作成し、厚生労働省に提案した。

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

さらに GMP 課長通知の改訂は、業界や GMP 調査部署への影響が大きいため、従来からある GMP/QMS 事例集の改訂についても着手したが、作業量が膨大なこともあり、3 年次に継続検討することにした。

C-4 医薬品添加剤メーカーへの品質管理に関するアンケート調査

医薬品添加剤メーカーが基準にしているガイドラインとしては ISO9001 が多く 60%の会社が採用している。

医薬品添加剤会社が、ある一定の水準で品質管理を行っていることを製薬会社に示すためには、ISO の認定が必要であると考えることを示している。日本の GMP 自主基準に対する認知度においては調査した会社の 65%が認知していた。また、実施をしている会社の割合は 8%で参考

にしている会社は 29%である。この実情をみると ISO での基準を添加剤 GMP 自主基準へ反映していくことを考える必要がある。

製薬会社より管理ガイドラインの要望については、医薬品の GMP (GMP 省令が多く次に ICH Q7a が多い。製薬会社の要望はこの 2つの基準であると思われる。

一方で、特に要望がないとの回答の会社は 62社 (67%) あり、各医薬品添加剤企業が現在行っている基準で管理されていれば良いとの判断とも考えられる。

IPEC Europe と IPEC America とのジョイント GMP に付随するオーディットガイドラインの翻訳を行った。

D. 考察

ガイドラインの国際統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。

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、拘束性がある GMP 施行通知に盛り込むべき事項を検討した。以下の 6 項目を、GMP 施行通知への記載を提案した。

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

これらの具体的な GMP 施行通知の改訂主旨は次のとおりである。

- (1) リスクマネジメントの概念の取り込み：

ICH Q9 は、医薬品品質の様々な側面に適用可能な品質リスクマネジメントのための原則及び手法の例を提供している。

この品質リスクマネジメントの考えは、実効的な医薬品品質システムに不可欠である。また、品質に対する潜在リスクの特定、科学的な評価及びコントロールに対して、主体的な取り組みを提供し得る。さらに、製品ライフサイクル全期間にわたり製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進することが可能となり得る。この概念を GMP 全般に浸透させるべく、GMP 施行通知の適用の範囲に記載することを考えた。

- (2) 製品品質の照査の導入：

従来の GMP 施行通知には、工程管理の定期照査という位置付けで、定期的に製造

工程等の管理状態を確認する活動が記載されていたが、製品及びそれを製造する上で必要な医薬品品質システム等の照査を行い、継続的な改善活動に繋げることを提案した。

- (3) 原料メーカーの管理：

医薬品の製造に用いる原料は、その規格や製造方法、品質試験等は極めて重要であり、その供給者を十分管理する必要がある。供給者を適切に管理することで製造する製品の品質確保をより一層堅牢とすることを提案した。

- (4) 安定性モニタリング

製造販売承認申請時に求められる製品の安定性は、もちろん市販後にも求められるものであるが、現行の GMP 施行通知では市販後の安定性モニタリングは要求されていない。そのため、製品及び原薬について、定められた保存条件下でその有効期間に変化しやすい項目がその規格内にあることを実際にモニターすることを提案した。

- (5) 原材料の参考品としての保管：

現行の GMP 施行通知では、最終製剤の参考品としての保存を要求している。しかし、原薬やその他重要な原材料についても参考品をおくことで、流通上での何らかの不具合が発生した際の品質確認に備えることは有意義である。

- (6) バリデーション基準の改訂：

従来の GMP 施行通知内にある同基準には、既に広く利用されている DQ（設計時適格

性評価), IQ (据付時適格性評価), OQ (運転時適格性評価), PQ (性能評価適格性)等の言葉の定義が示されていない。また、ICHQ10で示されている、製品のライフサイクルを考慮した品質保証活動を推進することが、必要であり、そのための製品品質の照査をバリデーションの関連の記載や、継続的な工程確認(ICHQ8の考え)も盛り込むことを提案した。

GMP/QMS事例集は(1)～(6)に関する事例解説のほか、従来からある事例で不要部分や不適切な記載についても検討し、改訂案として厚生労働省に提案した。

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を確認した。

今後、継続的な調査とISOを基準とした海外の基準をも取り入れたGMP自主基準の構築が求められる。

E. 結論

初年度の成果として、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。

本年度(2年目)は、品質保証のさらなる充実と国際整合を図る目的のため、GMP施行通知に反映すべき事項を検討し、特に6項目の重要部分をGMP施行通知に反映すること、及びその関連部分についてGMP/QMS事例集の改訂案を厚生労働省へ提案した。今後、厚生労働省が通知発出ができるように内容の充実を図る。また、国際査察団体(PIC/S)のGMPガイドラインは次々と改訂や新規作成が進行しており、国内のGMPガイドラインも継続的かつタイムリーにアップデートしていく必要がある。

国内の医薬品添加剤メーカーのアンケート調査から、日本の医薬品添加剤のGMP自主基準にISOを基準とした海外の基準を取り入れる必要性があると思われた。そのため、The Joint IPEC-PQG GMP Audit Guidelineの翻訳も行った。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

紙上発表

なし

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

医薬品のGMPガイドラインの国際整合性確保に関する研究

平成24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
研究分担者 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：

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、初年度は、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。その結果、厚労省からの事務連絡（平成24年2月1日）発出に至った。2年目の本年度は、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”、“原材料の参考品としての保管”、“原材料メーカーの管理”、“バリデーション基準の改訂”の6項目については、『GMPの要件とする。』ことを提案した。具体的には、拘束性があるGMP施行通知の改訂及びGMP/QMS事例集の改訂に着手し、研究班としての最終案を厚生労働省に提案することに至った。

なお、初年度に、医療用ガスと植物性医薬品の刻みの工程にも関連企業団体に依頼し自主基準の改訂作業を協同して進めた結果として、それぞれ厚生労働省から事務連絡が発出された。

GMPや品質保証の考えは、サイエンスベース、リスクベース等に基づき、絶えず深化するものである。国際的な査察団体のガイドラインも改訂された部分もあり、継続的に国内ガイドラインに反映することが重要であり、引き続き、検討を行っていく。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬団体連合会の各業界団体代表の方々、福岡県、山口県及び神奈川県の薬務課担当者

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。

これら懸念点を解消し、国際的なGMPを国内で運用するための方策を提案し、実行することが本研究の最大の主旨である。

B. 研究方法

昨年度（初年度）の当研究班は、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（初年度）。

2年目である本年度は、業界団体として日本製薬団体連合会と福岡県、山口県、神奈川県薬務課担当者の協力を得て進めた。

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った（初年度）。

PIC/SのGMPガイドラインの改訂は、年2回開催されるPIC/S総会にて確認後、承認される手続きを踏む。直近のガイドライン制定・改訂状況を確認するため、福岡県薬務課担当者の協力を得て参加した。

また、国際状況の把握として、山口県薬務課担当者の協力を得て、原薬に関する PIC/S EXPERT CIRCLE に参加した。原薬に関する現行ガイドランスと改訂案を確認した。詳細は別添資料に記載している（2年度）。

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った（初年度）。

この GMP inspectors working group には神奈川県薬務課担当者の協力を得て 2 年次も参加した。

B-3 国内の GMP ガイドラインを整備するひとつとして、法的拘束性がある GMP 課長通知の改訂及びその具体的な事例を記載した GMP/QMS 事例集（事務連絡）の改訂に着手した（2年度）。

C. 研究結果

初年度に実施した国際査察団体（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づ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づ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(初年度)。

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

2 年次も欧州各国の 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(添付資料 1 及び添付文書 3)。

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、初年度の成果物である 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つい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。

2 年次に福岡県薬務課担当に協力を得て参加した PIC/S 総会ではバリデーション、クオリフィケーションをテーマに議論されたほか、FDA のバリデーションガイドライン改訂などの紹介があった。詳細は添付資料 1 に記載している。

また、山口県薬務課担当者の協力を得て、原薬に関する PIC/S EXPERT CIRCLE に参加し、原薬に関する現行ガイダンスと改訂案を確認した。さらに、続けて開催された国際 GMP サミットにも参加し、不良医薬品及び偽造薬に対する監視体制のグローバルな連携の在り方に関する課題等を確認した。詳細は添付資料 2-1 及び 2-2 に記載している。

さらに、神奈川県薬務課担当者の協力を得て参加した GMP/GDP 査察官ワーキンググループ会議では、GMP の現行ガイダンスの改訂事項及び MRA 等の協定に関する課題を確認した。詳細は別添資料 3 に記載している。

C-3 国内の運用する GMP の国際整合を確保する目的で、以下の 6 点を提案した。この適用については、法的拘束性がある GMP 課長通知を改訂することで達成可能である。

これらの検討は業界への影響があると共に専門的部分が多いこともあり、図 1 のような体制で検討を進めた。

最終的にこれら 6 点を踏まえた GMP 施行通知の改訂案を作成し、厚生労働省に提案した（添付資料 4）。

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

さらに GMP 課長通知の改訂は、業界や GMP 調査部署への影響が大きいため、従来からある GMP/QMS 事例集の改訂についても着手したが、作業量が膨大なこともあり、3 年次に継続検討することにした。

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に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、拘束性がある GMP 施行通知に盛り込むべき事項を検討した。以下の 6 項目を、GMP 施行通知への記載を提案した。

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

これらの具体的な GMP 施行通知の改訂主旨は次のとおりである。

(1) リスクマネジメントの概念の取り込み：

ICH Q9 は、医薬品品質の様々な側面に適用可能な品質リスクマネジメントのための原則及び手法の例を提供している。

この品質リスクマネジメントの考えは、実効的な医薬品品質システムに不可欠である。また、品質に対する潜在リスクの特定、科学的な評価及びコントロールに

対して、主体的な取り組みを提供し得る。さらに、製品ライフサイクル全期間にわたり製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進することが可能となり得る。この概念を GMP 全般に浸透させるべく、GMP 施行通知の適用の範囲に記載することを考えた。

(2) 製品品質の照査の導入：

従来の GMP 施行通知には、工程管理の定期照査という位置付けで、定期的に製造工程等の管理状態を確認する活動が記載されていたが、製品及びそれを製造する上で必要な医薬品品質システム等の照査を行い、継続的な改善活動に繋げることを提案した。

(3) 原料メーカーの管理：

医薬品の製造に用いる原料は、その規格や製造方法、品質試験等は極めて重要であり、その供給者を十分管理する必要がある。供給者を適切に管理することで製造する製品の品質確保をより一層堅牢とすることを提案した。検討過程の詳細は添付資料 5 を参照されたい。

(4) 安定性モニタリング

製造販売承認申請時に求められる製品の安定性は、もちろん市販後にも求められるものであるが、現行の GMP 施行通知では市販後の安定性モニタリングは要求されていない。そのため、製品及び原薬について、定められた保存条件下でその有効期間に変化しやすい項目がその規格内にあることを実際にモニターすることを提案した。

本検討の詳細な技術的検討内容は参考文献 1 を参照されたい。

(5) 原材料の参考品としての保管：

現行の GMP 施行通知では、最終製剤の参考品としての保存を要求している。しかし、原薬やその他重要な原材料についても参考品をおくことで、流通上での何らかの不具合が発生した際の品質確認に備えることは有意義である。

(6) バリデーション基準の改訂：

従来の GMP 施行通知内にある同基準には、既に広く利用されている DQ (設計時適格性評価), IQ (据付時適格性評価), OQ (運転時適格性評価), PQ (性能評価適格性) 等の言葉の定義が示されていない。また、ICHQ10 で示されている、製品のライフサイクルを考慮した品質保証活動を推進することが、必要であり、そのための製品品質の照査をバリデーションの関連の記載や、継続的な工程確認 (ICHQ8 の考え) も盛り込むことを提案した。国際的なバリデーションに関する議論の詳細は参考文献 2 を参照されたい。

GMP/QMS 事例集は (1) ~ (6) に関する事例解説のほか、従来からある事例で不要部分や不適切な記載についても検討し、改訂案として厚生労働省に提案した。

E. 結論

初年度の成果として、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。

本年度 (2年目) は、品質保証のさらなる充実と国際整合を図る目的のため、GMP 施行通知に反映すべき事項を検討し、特に 6 項目の重要部分を GMP 施行通知に反映すること、及びその関連部分について GMP/QMS 事例集の改訂案を厚生労働省へ提案した。今後、厚生労働省が通知発出ができるように内容の充実を図る。また、国際査察団体 (PIC/S) の GMP ガイドラインは次々と改訂や新規作成が進行しており、国内の GMP ガイドラインも継続的かつタイムリーにアップデートしていく必要がある。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

紙上発表

なし

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. 2012 年 PIC/S セミナー参加報告
- 2-1. 5th PIC/S EXPERT CIRCLE MEETING ON ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS 参加報告
- 2-2. 2nd International GMP Summit for Regulators 参加報告
3. 第 69 回 GMP/GDP 査察官ワーキンググループ会議出席報告 (要旨)
4. GMP 課長通知改訂案
5. 参考品の保管に関する考察

参考文献

1. 平成 24 年度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 医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に関する研究 (研究代表者：香取典子))
2. 平成 24 年度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) 医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究 (研究代表者：奥田晴宏)、製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究 (分担研究者：香取典子)

GMP施行通知改訂の検討体制

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
 (研究代表者: 櫻井信豪、分担研究者: 檜山行雄、坂本知昭、木嶋敬二)

1. 品質リスクマネジメント
2. 製品品質の照査(年次レビュー)
3. 原材料メーカー管理

4. 安定性モニタリング
5. 参考品
6. バリデーション



分科会1

分科会2

分科会3

日本製薬連合団体 品質委員会

- ・日本製薬工業協会
- ・日本医薬品直販メーカー協議会
- ・全国家庭薬協議会
- ・日本ジェネリック製薬協会
- ・全国配置薬協会
- ・医薬品製剤協議会
- ・日本漢方生薬製剤協会
- ・日本OTC医薬品協会
- ・東京医薬品工業協会
- ・大阪医薬品協会

日本医薬品原薬工業会

2012年PIC/Sセミナー参加報告
- QUALIFICATION AND VALIDATION: TODAY AND TOMORROW-

日程：2012年10月3日～5日

場所：ウクライナ、キエフ、InterContinental Kiev Hotel

参加者（敬称略）：

医薬品医療機器総合機構品質管理部：櫻井、長嶋、鳴瀬

福岡県保健医療介護部薬務課：田尻

プログラム：

10月3日

SEMINAR TENTATIVE PROGRAMME

08:00-08:30 Registration for Seminar

08:30-08:40 Welcome address from the Minister of Health of Ukraine
(Raisa Bohatyriova, Ukraine)・・・(1)

08:40-08:55 Opening Comments from PIC/S Chairperson
(Helena Paula Baiao, Portugal)・・・(2)

08:55-09:10 Opening Presentation from SAUMP Chairman
(Oleksiy Solovyov, Ukraine)・・・(3)

SESSION I (Chair: Boon Meow Hoe, Singapore)

09:40-09:50 Opening

09:50-10:20 New Approaches to Q&V
(Grace McNally, USA)・・・(4)

10:20-10:50 PAT: theory and Practice
(Des Makohon, UK)・・・(5)

11:15-11:45 Real Time Release Testing
(Lina Ertle, France)・・・(6)

11:45-12:15 Practical Experience in
Implementation New Validation Approaches
(Stephan Roenniger, Switzerland)・・・(7)

12:15-12:45 Comments and discussion

SESSION II (Chair: Mark Birse, UK)

14:00-14:10 Opening

14:10-14:40 Qualification of production equipment: Industry view

(Robert Chew, ISPE) . . . (8)

14:40-15:20 Approaches to the Qualification of production equipment
: Inspector' s view

(Kevin O' Donnell, Ireland) . . . (9)

15:20-15:50 How to evaluate if a manufacturing Process
has been truly validated

(Grace McNally, USA) . . . (10)

16:20-16:50 The interface between assessors and inspectors
In the field of Q&V

(Anton Norder, Australia) . . . (11)

16:50-17:20 Comments and discussion

10月4日

SESSION III Workshops

09:00-17:00

Workshop 1: QRM application for classification of deficiencies in
Production equipment qualification

(Anton Norder, Australia: Kevin O' Donnell, Ireland) . . . (12)

Workshop 2: Risk Based Aseptic Processes Validation-View of inspector

(Boon Meow Hoe, Singapore: Greg McGurk, Ireland) . . . (13)

Workshop 3: Main points for inspecting PAT and RTRT

(Paul Hargreaves, UK: Erin McCaffery, USA

Poul Petersen, Denmark: Claus Mortensen, Denmark) . . . (14)

Workshop 4: Implementing New Validation Approaches

(Mark Birse, UK: Frede Dreier, Denmark

Giampiero Lorenti, Italy) . . . (15)

10月5日

SESSION IV (Chair: Anne Hayes, Ireland)

09:00-09:15 Opening

09:15-11:00 Reports on workshops . . . (16)

11:30-12:00 Q&V-harmonized PIC/S approach, new expectations from ICH level

(Bertrand Perrin, France: Stephan Roenniger, Switzerland)