

201303022A

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25年度総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

平成26年(2014年) 3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25年度総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

平成26年(2014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整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整合性に関する研究	303
--	-----

木嶋 敬二

3. 研究成果の刊行に関する一覧及び写し	379
----------------------------	-----

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 25 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、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。

3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、整合化に必要な内容を把握した上で、系統化することを目標に研究を行ってきた。国際整合の観点から、“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。

1. このため、さらなる国際整合を図る目的で (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、の6項目を抽出した。このうち、バリデーション基準の改定、安定性モニタリング、参考品保管の3分野については、業界への影響度も高いこともあり、個別に研究班を設置して取り組んだ。最終的には6つの項目を含めた内容は、平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

2. 上記の通知のより具体的な解釈や事例紹介については、既に業界等で活用しているGMP事例集を改訂することで取り組んだ。同時に、この事例集中に存在している旧来の表記についても全面的に見直しをおこなった。また、新規に通知に入れた6つの事項についてもこの事例集に詳細に解説を行った。以上の内容を踏まえた事例集の改訂版(厚生労働省事務連絡)は平成25年12月19日に発出されるに至った。

○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、医薬品添加剤の品質管理は添加剤が他の産業との製造の共通成分であることなどから、それぞれのメーカー独自の品質管理として実施されている場合が多い。このため、医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事は必要となっている。整備するにあたり、医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動向を調べ、医薬品添加剤 GMP 自主基準に不足している品質マネジメントの考えを導入する事とし GMP 自主基準の提言整備を行った。

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

北海道、福島県、栃木県、東京都、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、滋賀県、広島県、山口県、徳島県、福岡県及び鹿児島県の薬務課担当者

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った。

本研究は、過去2年間で国内の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、GMPガイドラインの国際化及び体系化を提案してきた。最終年の25年度には、これら研究の成果としてGMP施行通知の改訂及びその解説書的存在である、GMP事例集を改訂することで、製薬業界、行政当局への国際レベルのGMPの浸透を促すことを目的とした。

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、内容はほぼ同等であるが、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の利用・運用上の懸念があると考えられた。

医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事は必要となっている。医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動

向を調べて GMP 自主基準の提言整備を行った。

品質マネジメントの考えを導入する事とした。さらに、ExciPact のガイドラインも翻訳し参考資料とする。

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、日本製薬団体連合会の品質委員会のメンバーを中心に検討を依頼した。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、北海道、福島県、栃木県、東京都、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、滋賀県、広島県、山口県、徳島県、福岡県及び鹿児島県の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を翻訳・理解した上で公表する。また、このPIC/S GMPガイドラインを参考に、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 製品品質照査に関するモック作成

GMP 課長通知に盛り込んだ項目のうち、“製品の定期的品質照査の実施”については、中小の製薬企業に参考になるような事例が必要と考え、ワーキンググループを設置の上、作成する。

B-4 「The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS」を調査し、品質マネジメントシステム等を精査し補完すべき項目を明らかにする。

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

1. PIC/S GMP ガイドラインの取り込み

国際的なガイドラインとして PIC/S の GMP ガイドライン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。そのため、PIC/S の GMP ガイドラインを国内の GMP ガイドラインの一部に取り込んだ。さらにこの考え方について事務連絡として明示した。

さらに PIC/S GMP ガイドラインの改訂

が実施されたことから、これについても翻訳を行い、公表した。

2. さらなる国際整合化のために

上述のように、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、前年度の研究では、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

提案の実現のため、業界団体等と綿密な意見交換を実施し、最終的には GMP 施行通知の改訂は平成 25 年 8 月 30 日に行なわれた。さらにこの GMP 施行通知の詳細な事例紹介を行っている GMP 事例集についても平成 25 年 12 月 19 日に改訂された¹⁾。

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

1. PIC/S 年次会議及び GMP/GDP 査察官会議への参加

本年度は、栃木県薬務課担当者の協力を得て PIC/S 年次会議に参加し、GMP 不適合問題から医薬品の欠品問題や、原薬を中心としたサプライチェーンのグローバル化が進展している中で偽薬の問題が発生してい

る状況とそれに対する各国の対策について状況等を把握した。

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、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。この結果、以下の事項について PIC/S での改訂作業が進行中であることが判明している。

- 1) EU ガイドラインとの調和を図るもの
 - ・ PART1
 - ① Chapter 3 (建物と設備機器)
 - ② Chapter 5 (製造)
 - ③ Chapter 8 (苦情と回収)
 - ・ ANNEX2 生物学的製剤の製造
 - ・ ANNEX3 放射性医薬品
 - ・ ANNEX14 ヒト血液及びヒト血漿由来製品の製造
- 2) 改訂を提案中のもの
 - ・ ANNEX1 無菌医薬品の製造
 - ・ ANNEX15 バリデーション
 - ・ ANNEX17 パラメトリックリリース
 - ・ GDP ガイドライン (ボランティアな位置づけ)
 - ・ ATMP (Advanced Medicinal Therapy Product、先進医療医薬品) の Aide-memoire の開発

これらのガイドラインについても改訂が終了した時点で翻訳し、事務連絡として提出する必要があるが、我が国が PIC/S 加盟を果たした段階で、改訂作業中のガイドラインについては、積極的に議論に入り、日本の意見を取り入れる働きを行う必要がある。

C-3 製品品質照査に関するモック作成

GMP 課長通知に盛り込んだ項目のうち、“製品の定期的品質照査の実施”については、中小の製造業者にとっては、新規項目であり、実施方法についてがさらに具体的な検討が必要であると考え、ワーキンググループを設置し、取り組むこととした。

この“製品品質の照査”を定期的を実施する目的としては、製造所が製造する品目について、そのプロセスの一貫性、原材料、製品品質規格等の妥当性と実効性を判定すること、及びその結果に基づき、不具合が検出された場合は修正を考慮することにある。製品のライフサイクルにおいて、この照査を定期的を実施することで、品質の恒常性を確保し、有効性と安全性を保証しようとするものである。一方で、査察側にとってもこの文書の存在は製造所の品質システムの理解をより高めることに寄与する。

PIC/S ガイドラインに従い、12 の照査項目それぞれについて、記載事例を作成し、公表した。しかしながら、本モックはあくまで一例を示したものであり、製造業者は作成上、これに縛られるものではない。照査を実施する意味を理解し、適切に実施する必要がある。

C-4 医薬品添加剤の GMP 自主基準

医薬品添加剤 GMP 自主基準は「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (平成十六年十二月二十四日厚生労働省令第百七十九号)」

を基に作成されている。

ISO 9001 における、マネジメントに関する部分、とくに品質マネジメントの考えを導入する事とした。これからの GMP 自主

基準の提言整備とした。

各国の医薬品添加剤の品質管理の状況として、

- (1) アメリカの状況
- (2) ヨーロッパの状況
- (3) 日本の状況
- (4) ExciPact について

の考察を実施した。

現在制定されている「医薬品添加剤 GMP 自主基準」を基本骨格とし、これに、付属する形で ISO を基準に制定された The Joint IPEC-PQG Manufacturing Practices Guide 2006 より品質マネジメントシステム等の部分を追加した管理基準と提言した。

D. 考察

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、整合化に必要な内容を把握した上で、系統化することを目標に研究を行ってきた。そもそも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るという前提で、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が、国際整合の観点から、“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“製品の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”、等については、参考的な位置づけから『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でそれを達成した。併せて、こ

のような要件化を実施した際のGMP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。

具体的には、さらなる国際整合を図る目的で(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、の6項目を抽出した。このうち、バリデーション基準の改訂、安定性モニタリング、参考品保管の3分野については、業界への影響度も高いこともあり、個別にワーキンググループを設置して取り組んだ。最終的には6つの項目を含めた内容は、平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

さらに、上記の通知の改定に伴う具体的な解釈や事例紹介については、既に業界等で活用しているGMP事例集を改訂することで取り組んだ。同時に、この事例集中に存在している旧来の表記についても全面的に見直しをおこなった。また、新規に通知に入れた6つの事項についてもこの事例集に詳細に解説を行った。以上の内容を踏まえた事例集の改訂版(厚生労働省事務連絡)を平成25年12月19日に発出するに至った。

しかしながら、GMP課長通知に盛り込んだ項目のうち、“製品の定期的品質照査の実施”については、さらに具体的な検討が必要であるためワーキンググループを設置し、取り組むこととした。この“製品品質の照査”を定期的の実施する目的としては、製造所が製造する品目について、そのプロセ

スの一貫性、原材料、製品品質規格等の妥当性と実効性を判定すること、及びその結果に基づき、不具合が検出された場合は修正を考慮する、ことにある。製品のライフサイクルにおいて、この照査を定期的を実施することで、品質の恒常性を確保し、有効性と安全性を保証しようとするものである。一方で、査察側にとってもこの文書の存在は製造所の品質システムの理解をより促すことに寄与する。

PIC/S の GMP ガイドラインで示された“製品品質の照査”項目は次の 12 項目である。

- ① 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果
- ② 確立された規格に対し不適合であった全バッチ及びそれらの調査
- ③ 原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果
- ④ すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性
- ⑤ 工程又は分析方法に対して実施したすべての変更
- ⑥ 承認事項変更申請内容
- ⑦ 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向
- ⑧ 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査
- ⑨ 工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性
- ⑩ 市販後コミットメント
- ⑪ 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
- ⑫ 委託先に対する管理

これらの事例は、照査実施者である製薬企業側のみならず、規制当局（GMP 調査側）の調査実施上の効率にも資するものと考えられる。

医薬品添加剤については、その流通が、国内にとどまらず、海外にも販路を伸ばしている実情から、国内の品質管理の基準も国際的に通用する基準が望まれる。特に品質マネジメントシステムは海外においては重要視されており、これを取り入れることで基準書の整備がなされることとなる。

E. 結論

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、(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、の 6 項目を抽出した。これらについて、平成 25 年 8 月 30 日付薬食監麻発 0830 第 1 号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

また、新規に通知に入れた 6 項目について従来からある GMP 事例集に開設することを目的として改訂版（厚生労働省事務連絡）が平成 25 年 12 月 19 日に発出されるに至った。

さらに中小の企業が取り組みやすいよう、「製品品質の照査」に関するモックを作成し

た。

今後、この GMP 課長通知の上位に位置する GMP 省令の改正、PIC/S GMP ガイドラインの改定に伴う国内事務連絡の改定、さらに必要と考えられる事例等を研究し、公表することで製造所側及び行政側の GMP に対する理解を継続的に促す取り組みを行う必要がある。

一方、医薬品添加剤の GMP 自主基準に関し、医薬品添加剤を使用する医薬品企業は、GMP 省令を根拠に品質管理を行っているため、医薬品添加剤についても同等の基準での管理を望んでいる。また、国際的な観点から海外に通じる基準での管理も要求されつつある状況下であり、特に品質マネジメントシステムを取り入れる等の基準へと整備する必要があると考えている。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

紙上発表

檜山行雄、我が国の GMP ガイドラインの系統化と GMP 施行通知の改定作業の論点、品質年次レビュー・マネジメントレビュー、じほう（2013）

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・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 25 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：本研究は医薬品に関する国際的な GMP ガイドラインを把握し、国内のガイドライン等において、統合化を図ることにより国内の製薬企業や GMP 調査員の質の向上に寄与するものである。

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、統合化に必要な内容を把握した上で、系統化することを目標に研究を行ってきた。そもそも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るという前提で、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が、国際整合の観点から、“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。

1. このため、さらなる国際整合を図る目的で (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、の 6 項目を抽出した。このうち、バリデーション基準の改定、安定性モニタリング、参考品保管の 3 分野については、業界への影響度も高いこともあり、個別に研究班を設置して取り組んだ。最終的には 6 つの項目を含めた内容は、平成 25 年 8 月 30 日付薬食監麻発 0830 第 1 号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

2. 上記の通知のより具体的な解釈や事例紹介については、既に業界等で活用している GMP 事例集を改訂することで取り組んだ。同時に、この事例集中に存在している旧来の表記についても全面的に見直しをおこなった。また、新規に通知に入れた 6 つに事項についてもこの事例集に詳細に解説を行った。以上の内容を踏まえた事例集の改訂版（厚生労働省事務連絡）は平成 25 年 12 月 19 日に発出されるに至った。

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 品質委員会の方々、北海道、福島県、栃木県、東京都、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、滋賀県、広島県、山口県、徳島県、福岡県及び鹿児島県の薬務主管部署の方々

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った。

本研究は、過去2年間で国内の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、GMPガイドラインの国際化及び体系化を提案してきた。最終年の25年度には、これら研究の成果としてGMP施行通知の改訂及びその解説書的存在である、GMP事例集を改訂することで、製薬業界、行政当局への国際レベルのGMPの浸透を促すことを目的とした。

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、内容はほぼ同等であるが、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の利用・運用上の懸念があると考えられた。

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、日本製薬団体連合会の品質委員会のメンバーを中心に検討を依頼した。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、北海道、福島県、栃木県、東京都、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、滋賀県、広島県、山口県、徳島県、福岡県及び鹿児島県の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を翻訳・理解した上で公表する。また、このPIC/S GMPガイドラインを参考に、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。

B-3 製品品質照査に関するモック作成

GMP課長通知に盛り込んだ項目のうち、“製品品質の照査”に関しては、中小の製薬企業にも参考になるような事例が必要と考え、研究班会議を開催の上、照査結果の

報告書の記載例を作成する。

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

1. PIC/S GMP ガイドラインの取り込み

国際的なガイドラインとして PIC/S の GMP ガイドライン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。そのため、PIC/S の GMP ガイドラインを国内の GMP ガイドラインの一部に取り込んだ¹⁾。さらにこの考え方について事務連絡として明示した²⁾。

さらに PIC/S GMP ガイドラインの改訂が実施されたことから、これについても翻訳を行い、公表した³⁾。

2. さらなる国際整合化のために

上述のように、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、前年度の研究では、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

提案の実現のため、業界団体等と綿密な意見交換を実施し、最終的には GMP 施行通知の改訂は平成 25 年 8 月 30 日に行なわれた⁴⁾。さらにこの GMP 施行通知の詳細な事例紹介を行っている GMP 事例集についても平成 25 年 12 月 19 日に改訂した⁵⁾。

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

1. PIC/S 年次会議への参加

本年度は、栃木県薬務課担当者の協力を得て PIC/S 年次会議に参加し、GMP 不適合問題から医薬品の欠品問題や、原薬を中心としたサプライチェーンのグローバル化が進展している中で偽薬の問題が発生している状況とそれに対する各国の対策について状況を把握した⁶⁾。

2. GMP/GDP 査察官会議への参加

ロンドンの欧州医薬品庁 (EMA) で開催された第 73 回 GMP/GDP 査察官会議 (IWG) にオブザーバー参加した。欧州 GMP ガイドラインの改訂の他、グローバルサプライチェーンの問題点、GMP の運用上の問題点、GMP の国際的協力等についての欧州の活動状況を把握した⁷⁾。

また、以下の事項について PIC/S での改訂作業が進行中であることが判明している。

1. EU ガイドラインとの調和を図るもの

・ PART1

① Chapter 3 (建物と設備機器)

② Chapter 5 (製造)

③ Chapter 8 (苦情と回収)

- ・ ANNEX2 生物学的製剤の製造
- ・ ANNEX3 放射性医薬品
- ・ ANNEX14 ヒト血液及びヒト血漿由来製品の製造

2. 改訂を提案中のもの

- ・ ANNEX1 無菌医薬品の製造
- ・ ANNEX15 バリデーション
- ・ ANNEX17 パラメトリックリリース
- ・ GDP ガイドライン (ボランティアな位置づけ)
- ・ ATMP (Advanced Medicinal Therapy Product、先進医療医薬品) の Aide-memoire の開発

これらについては、引き続き、改訂状況をしっかり把握し、改訂後は国内事務連絡の改訂を早急に実施し、提供する必要がある。

C-3 製品品質の照査の報告書の記載例の作成

GMP 課長通知に盛り込まれた項目のうち、“製品品質の照査”に関しては、中小の製薬企業にも参考になるような照査結果の報告書の記載例を作成することとし、製品品質の照査の実務に当たる業界関係者、GMP 調査において当該事項について調査指導を行うこととなる都道府県 GMP 調査当局担当者、学識経験者等の協力者で構成される研究班会議を2回開催し、照査結果の報告書の記載例(モック)を取りまとめた。

1. 背景

2013年8月に製品品質の照査が我が国の

医薬品等 GMP 省令の要求事項として明示されたことを受けて、2013年12月2日付事務連絡⁸⁾(医薬品医療機器総合機構)にて、書面調査での提出資料として求めることとされた。しかしながら、初めて当該照査を実施する製造業者等に対して、PIC/S GMP ガイドに掲げられた12項目に関する照査の報告書の記載の一例を示すものとして、当研究班で記載例(モック)を作成することとした。

2. 作成結果

2013年10月22日及び2014年2月27日に研究班会議を開催し、協力者の協力を得てモックを取りまとめた⁹⁾。

3. モックを利用する上での留意点

本記載例中に示された事象、数値、対応等の例は、項目ごとに個別の例として示されたものであり、別の項目との間において一貫性、関連性等が必ずしも確保されていない場合がある。製造業者等が実際に報告書を取りまとめるに当たって、一つの事象等について複数の項目にまたがって記述する必要がある場合においては、それぞれの記載の一貫性等が確保されているよう留意する必要がある。

また、本記載例中に示された対応等の例の中には、法令への適合性等の観点から必ずしも適切とはいえないものも含まれている可能性があることに留意する必要がある。

なお、本記載例中に示された名称等は、架空のものであり、実在するものではなく、実在するものを暗示するものでもない。

D. 考察

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、整合化に必要な内容を把握した上で、系統化することを目標に研究を行ってきた。そもそも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るという前提で、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が、国際整合の観点から、“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“製品の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”、等については、参考的な位置づけから『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でそれを達成した。併せて、このような要件化を実施した際のGMP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。

具体的には、さらなる国際整合を図る目的で(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、の6項目を抽出した。このうち、バリデーション基準の改訂、安定性モニタリング、参考品保管の3分野については、業界への影響度も高いこともあり、個別にワーキンググループを設置して取り組んだ。最終的には6つの項目を含めた内容を、平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知と

して発出した。

さらに、上記の通知の改定に伴う具体的な解釈や事例紹介については、既に業界等で活用しているGMP事例集を改訂することに取り組んだ。同時に、この事例集中に存在している旧来の表記についても全面的に見直しをおこなった。また、新規に通知に入れた6つの事項についてもこの事例集に詳細に解説を行った。以上の内容を踏まえた事例集の改訂版(厚生労働省事務連絡)が平成25年12月19日に発出されるに至った。

しかしながら、GMP課長通知に盛り込んだ項目のうち、“製品の定期的品質照査の実施”については、さらに具体的な検討が必要であるため、ワーキンググループを設置し、取り組むこととした。この“製品品質の照査”を定期的に実施する目的としては、製造所が製造する品目について、そのプロセスの一貫性、原材料、製品品質規格等の妥当性と実効性を判定すること、及びその結果に基づき、不具合が検出された場合は修正を考慮する、ことにある。製品のライフサイクルにおいて、この照査を定期的に実施することで、品質の恒常性を確保し、有効性と安全性を保証しようとするものである。一方で、査察側にとってもこの文書の存在は製造所の品質システムの理解をより高めることに寄与する。

PIC/SのGMPガイドラインで示された“製品品質の照査”項目は次の12項目である。

- ① 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果
- ② 確立された規格に対し不適合であった全バッチ及びそれらの調査

- ③ 原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果
- ④ すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性
- ⑤ 工程又は分析方法に対して実施したすべての変更
- ⑥ 承認事項変更申請内容
- ⑦ 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向
- ⑧ 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査
- ⑨ 工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性
- ⑩ 市販後コミットメント
- ⑪ 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
- ⑫ 委託先に対する管理

これらの事例は、照査実施者である製薬企業側のみならず、規制当局（GMP 調査側）の調査実施上の効率にも資するものと考えられる。

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、(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、の 6 項目を抽出した。これらについて、平成 25 年 8 月 30 日付薬食監麻発 0830 第 1 号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として発出した。

また、新規に通知に入れた 6 項目について従来からある GMP 事例集に開設することを目的として改訂版（厚生労働省事務連絡）が平成 25 年 12 月 19 日に発出されるに至った。

さらに中小の企業が取り組みやすいよう、「製品品質の照査」に関するモックを作成した。

今後、この GMP 課長通知の上位に位置する GMP 省令の改正、PIC/S GMP ガイドラインの改定に伴う国内事務連絡の改定、さらに必要と考えられる事例等を研究し、公表することで、製造所側及び行政側の GMP に対する理解を継続的に促す取り組みを行う必要がある。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

研究班の検討に基づき発出された通知、事務連絡

1) 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 日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

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」の質疑応答集（Q&A）について

（平成 24 年 2 月 1 日付け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」の一部改正について(平成25年3月28日付け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の取扱いについて (平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)

5) GMP事例集(2013年版)について (平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

8) 医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について(平成25年12月2日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部事務連絡)

誌上発表

檜山行雄、我が国のGMPガイドラインの系統化とGMP施行通知の改定作業の論点、品質年次レビュー・マネジメントレビュー、じほう(2013)

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. 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日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

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」の質疑応答集(Q&A)について

(平成24年2月1日付け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」の一部改正について(平成25年3月28日付け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の取扱いについて (平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)

5. GMP事例集(2013年版)について (平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

6. 2013 PIC/S セミナー(サプライチェーン)参加報告

7. 欧州医薬品庁のGMP査察官会議への参加報告

8. 医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について(平成25年12月2日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部事務連絡)

9. 製品品質の照査報告書記載例

添付資料 1

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「G M P 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、G M P 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、G M P 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 G M P）」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 G M P 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 G M P 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） G M P 省令は、薬事法施行令（昭和 3 6 年政令第 1 1 号）第 2 0 条第 1 項及び薬事法施行規則（昭和 3 6 年厚生省令第 1 号）第 9 6 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、P I C / S の G M P ガイドラインを活用する場合であっても、G M P 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 G M P 通知を踏まえ、P I C / S の G M P 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 P I C / S の G M P 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、G M P 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 P I C / S の G M P 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、P I C / S の G M P 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體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 G M P 調査に係る業務等にあたっては、P I C / S の G M P 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 P I C / S の G M P 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、G M P 省令を踏まえた上で必要に応じ P I C / S の G M P 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） P I C / S の G M P 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 1 6、アネックス 1 8 及びアネックス 2 0 については、その対象が薬事法（昭和 3 5 年法律第 1 4 5 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 P I C / S の G M P ガイドラインに付随して発行されている「R e c o m m e n d a t i o n s」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） P I C / S G M P ガイドライン	パート I
別紙	（2） P I C / S G M P ガイドライン	アネックス 1
別紙	（3） P I C / S G M P ガイドライン	アネックス 2
別紙	（4） P I C / S G M P ガイドライン	アネックス 3