

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保険課題推進研究事業

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

分担研究者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

医薬品添加剤は医薬品専用の添加剤から他の産業で使用する添加剤まで幅広い成分がある。他の産業で使用する添加剤は、薬添規など医薬品に使用できる規格に合致する添加剤が配合される。医薬品原薬の場合は薬事法における GMP としての品質管理が義務づけられている。しかし、添加剤においてはその大部分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。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、昨年度実施した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これからの GMP 自主基準の提言整備を行った。

また、日本における品質管理の状況は ISO-9001 による企業が多い。基準書の基本は ISO によるところが主である。国際的な品質管理の基準を整備するにあたり、GMP 省令を基に構成されている医薬品添加剤 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た。さらに、国際的な医薬品添加剤の GMP の認定機関である、Excipact のガイドラインも翻訳し参考資料とする。

A . 研究目的

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、昨年度実施した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これからの GMP 自主基準の提言整備を行った。

品質管理の状況は ISO-9001 による企業が多い。基準書の基本はこれによるところが主である。国際的な品質管理の基準を整備するにあたり、GMP 省令を基に構成されている医薬品添加剤 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た。さらに、国際的な医薬品添加剤の GMP の認定機関である、Excipact のガイドラインも翻訳し参考資料とする。

B . 研究方法

医薬品添加剤 GMP 自主基準の制定の根拠である、「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)」の内容の確認を行う。さらに、「The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS」の内容と構成を調べて医薬品添加剤 GMP 自主基準に含まれていない品質マネジメントシステム等を精査した。これにより両基準の補完すべき項目を明らかにする。さらに新たな基準書の例を作成する(添付資料 1)。

国際的な品質管理の認証を知るためにExcipactのガイドラインの翻訳を行う。

C . 研究結果

1 . 医薬品添加剤 GMP 自主基準について

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。この自主基準には「医薬品添加剤をしてより高度の医薬品開発への対応を可能ならしめ・・・」と記載され医薬品の製造のために必要な要件を満たすことが大きな目的となっている。

「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)」においては、
第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理の「第一節 通則」

には、以下のように規定されている。

(1) 製造部門及び品質部門において、製造管理に係る部門(以下「製造部門」という。)及び品質管理に係る部門(以下「品質部門」という。)を置かなければならない。と規定されている

(2) 製造管理者の役割。

(3) それぞれの職員の役割。

(4) 製品標準書について、当該製品の製造に係る製造所ごとに作成、保管し、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。

(5) 手順書として

衛生管理基準書	製造管理基準書
品質管理基準書	製造管理及び品質

管理を適正かつ円滑に実施するための手順書を作成、保管する。

(6) 製造所の構造設備に関する決まり。

(7) 適切な製造管理に係る業務を行わせる。

(8) 品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせる。

(9) 製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせる。

(10) 製造の開始、変更がある場合には適切なバリデーション行う。

(11) 変更する場合の適切な管理

(12) 製造手順等からの逸脱した場合の適切な業務の管理

(13) 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する決まり。

(14) 回収処理に対する適切な業務処理の仕方。

(15) 定期的な自己点検

(16) 必要な教育訓練の実施。

(17) 文書及び記録の管理を適切に行う。

又医薬品添加剤 GMP 自主基準は以下のような構成となっている。

この構成は前述の省令内容を満たしているものであり、医薬品の製造にあたり医薬品添加剤の品質を担保していくことにおいては適切な基準であると考え、提言する基準書にとり入れられるべきである。

(構成)

第4条 製造部門及び品質部門

製造業者は、製造所ごとに、医薬品添加剤製造管理者(以下「製造管理者」という。)を置くとともに、この者の管理監督の下に、製造管理に係る部門(以下「製

造部門」という。)及び品質管理に係る部門(以下「品質部門」という。)を置かなければならない。

第5条 製造管理者

製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

第6条 職員

製造業者は、製造管理及び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(以下単に「責任者」という)を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かなければならない。

第7条 製品標準書

製造業者は、製品(中間体を除く。以下この条において同じ。)ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書¹⁾を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。

第8条 手順書等

製造業者は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書¹⁾を作成し、これを保管しなければならない。

第9条 製造管理

製造業者は、製造部門に手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

第10条 品質管理

製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる医薬品添加剤の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

第11条 製造所からの出荷管理

製造業者は、品質部門に、手順書等に基

づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品（中間体を除く。以下この条において同じ。）の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。

第 12 条 バリデーション

製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 13 条 変更の管理

製造業者は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 14 条 逸脱の管理

製造業者は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 15 条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

製造業者は、製品（中間品を除く。以下のこの条において同じ）に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 16 条 回収処理

製造業者は、製品（中間体を除く。以下のこの条において同じ）の品質等に関する理由により回収が行われるときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 17 条 自己点検

製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 18 条 教育訓練

製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

また構造設備に関しては

第 2 部 医薬品添加剤 GMP 自主基準(GMP ハード) として規定されている。

バリデーションに関しても、第 3 部バリデーション基準として規定されている。

2 . ISO との関連

昨年度の医薬品添加剤企業がどのような基準で品質管理を実施しているかの実態調査においては

ISO 9001 を基準にしている会社が 30 社。また基準にしていなが ISO9001 を取得している会社数は 56 社あり今回回答された会社の半数を超える。

次いで GMP 省令を基準にしている会社が 24 社である。これには単に GMP と記載した会社も含めた。(7 社 ; どの基準を指しているかは不明)

医薬品添加剤 GMP 自主基準は 8 社(7 社 2 事業所)。

食品添加物 GMP を基準にしている会社は 6 社。

ICHQ7a を基準にしている会社は 6 社。

The Joint IPEC-PQG Manufacturing

Practices Guide 2006 を基準にしている会社は3社。

医薬品添加剤 GMP 自主基準を制定しているが実施している会社は7社と少なく、ISOによる管理が主流である。

ISO9001においては、品質マネジメントシステムの構築、実施及び改善が規定されている。医薬品添加剤 GMP 自主基準においてはこの概念がなく、海外の基準との考え方との整合性を図る上では必要な概念である。

一方、ヨーロッパ、アメリカのジョイントで制定された、「医薬品添加剤における IPEC-PQG 合同 GMP ガイド 2006」

(IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006) は、国際標準化機構 (ISO) により策定された国際品質マネジメントシステム要求事項にある現状の GMP 原則の概念をまとめたものであり、この基準における品質マネジメントシステムの部分を取り込むことが医薬品添加剤の GMP 基準として現実的であり、海外の基準との整合性が取れるものとする。

3 . 各国の医薬品添加剤の品質管理の状況

(1) アメリカの状況

アメリカは 2013 年 4 月 29 日、EXCiPACT 取り入れた。これは、新しい国際的な c GMP. c GDP による医薬品添加剤の認証制度である。

これに伴い IPEC Americas は全額出資の第三者機関 IPEA (International Pharmaceutical Excipients Auditing) と

査察に関する基本合意書の締結を結んだ。

アメリカにおいては c GMP を実施することで EXCiPACT の取り入れが行われ、この基準により実施されている企業への査察も行われている。(7th May 2013)
全額出資の第三者機関 IPEA (International Pharmaceutical Excipients Auditing) と査察に関する基本合意書を締結するとともに、EXCiPACT についての講習会も開催している。

(2) ヨーロッパの状況

ヨーロッパのガイドライン医薬品添加剤に関連するガイドラインは以下のものがある。

2006 The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guideline

2008 The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Audit Guideline

2011 The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline

2006 The IPEC Good Distribution Practices Guideline

又、2006 The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guideline については 2013 年に改定作業が始まった。

(3) 日本の状況

日本における医薬品添加物の品質管理としては、医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会が 2005 年に設置され、医薬品添加剤を製造する企業についてその GMP 実施状況を評価し、評価結果に基づき「認定」を行ってきた。審査の基準として「医薬品添加剤 GMP 自主基準」を定めこれによる審査を行っている。

昨年度の医薬品添加剤企業がどのような

基準で品質管理を実施しているかの実態調査においては ISO による管理が主流であるである事がわかった。

(4) Excipact について

1) EXCiPACT はブリュッセルに登録され独立している非営利法人である。2008 年以来、ヨーロッパのファインケミカルグループ (EFCG)、化学代理店の欧州連合 (FECC)、国際医薬品添加剤協会 (IPEC・ヨーロッパ、IPEC・アメリカ、英国医薬品品質グループ (PQG) から派遣された専門家の協力のもとで立案されて設立された。

Excipact は ISO 9001 によってカバーされていない GMP と GDP 部分を補足するものとして考えられている。

Excipact の各章のタイトルは：

- Contents
- Dedication
- Foreword
- Acknowledgements
- Individual Acknowledgements
- General Introduction
- Requirements for GMP for Pharmaceutical Excipients: Foreword
- Requirements for GDP for Pharmaceutical Excipients: Foreword
- Requirements for Auditor Qualification and Auditing Excipient Suppliers: Introduction
- Requirements for Auditor Qualification and Auditing

Excipient

Suppliers: Appendix

- Conformity Assessment Requirements for Certification Bodies:
- Foreword
- Definitions
- References

からなっている。

2) ExciPact の現状

ExciPact は IPEC Americas 及び IPEC Europe その他の団体が共同で設立準備中の、IPEC/PQG GMP ガイドラインの認証団体。一方で ExciPact はベルギー法に基き非営利団体としての設立準備を行っているが、法的に認定されるのは 2013 年末頃になる予定。法的に独立した団体になるまでの間は、IPEC Federation が便宜的に支援し、銀行口座 (別口座で管理) 及び法的に必要な書類整備を援助している。

また、国際的な認証団体による査察がなされ、広く展開が考えられる。

4 . 管理基準の提言

4 . 1 提案する管理基準

基本の骨格は現在制定されている「医薬品添加剤 GMP 自主基準」とする。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する。

4 . 2 今後の課題

日本の添加剤メーカーの企業活動もグローバルな観点から世界をみて活動して

いる。

この結果、海外の製薬メーカーがユーザーとなるケースも考えられる。

一方で ExciPact の認証についてはヨーロッパ及びアメリカでは準備が進んでおり、また第三者認証機関は日本での認証に向けての準備をしている。

これからの品質管理の認証システムについて選択の参考とすることで ExciPact の基準を翻訳する事として、翻訳を添付した。

D . 考察

医薬品添加剤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。

国際的な認証システムを知ることで将来的な国際認証システムの基準による査察も考慮する必要がある。

E . 結論

医薬品企業は GMP 省令を根拠に品質管理を行っている。それに使用する医薬品

添加剤もこの基準での管理を望んでいる。一方国際的な観点から海外に通じる基準での管理も必要な状況下であり、品質マネジメントシステムを取り入れることでこの目的を持つ基準を整備する事が出来る。

F . 健康被害情報

なし。

G . 研究発表

なし。

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

添付資料

- 1 . 提言する管理基準
- 2 . 医薬品添加剤 GMP に関する要求事項
(EXCiPACT Certification Standards for Pharmaceutical Suppliers : Good Manufacturing Practices 仮訳)
- 3 . 医薬品添加剤の GDP に関する要求事項
(EXCiPACT Certification Standards for Pharmaceutical Excipient Suppliers: Good Distribution Practices 仮訳)