

## 厚生労働行政推進調査事業費補助金

### 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

#### 平成 29 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 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

##### 研究要旨：

##### ( 1 ) GMP 省令改正案の検討

医薬品流通のグローバル化を背景に、欧米とその他主要国からなる査察協力のスキームである PIC/S を中心とした、医薬品製造の国際的な監視体制の連携や査察官の能力強化が進んでいる。我が国の GMP 調査当局も平成 26 年 7 月に PIC/S 加盟を果たし、国内の医薬品製造所は、国際標準の GMP の運用が求められるようになった。これを受けて、本研究班は GMP 省令の国際統合化及び医薬品製造における品質保証体制の充実を図ることを目的として、公布後約 13 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際標準としての水準を有する改正案の策定を開始した(平成 28 年度)。研究 2 年目となる平成 29 年度は、前年度に省令に盛り込む方針を固めた事項(ICHQ10 に示される医薬品品質システム・品質リスクマネジメント・製品品質の照査・品質保証に係る業務を担う組織(QA)の設置・製造販売業者との取決め)について改正案文を策定すると共に、下記事項について省令への導入・見直しを検討した。さらに、策定した改正案の解説書となる GMP 施行通知の改訂案の検討も行った。

- ・ 製造管理者が担う業務の見直し
- ・ 構造設備に関する要件の見直し
- ・ 原料等の参考品保管の導入
- ・ 安定性モニタリングの導入
- ・ 原料等の供給者の管理の導入
- ・ 外部委託業者の管理の導入
- ・ 変更の管理、逸脱の管理及び品質情報の処理等における製販との連携の導入
- ・ 文書及び記録の完全性の確保の明示
- ・ その他、品質保証体制の充実及び国際統合化を考慮した見直し及び重要ステップの明示

##### ( 2 ) サイトマスターファイル事例案の作成

サイトマスターファイルは、多くの PIC/S 加盟当局が査察時に活用している、医薬品製造所の GMP 活動を取りまとめた文書である。前年度に引き続き、サイトマスターファイルを GMP 調査に必要な資料として位置づけることを検討すると共に、国内外の製薬企業に活用されるものとなるよう、アジア規制当局や業界団体の意見をサイトマスターファイル事例案に反映することを検討した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本 PDA 製薬学会、日本製薬団体連合会（東京医薬品工業協会、関西医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本 OTC 医薬品協会）並びに東京都、京都府及び大阪府の薬務主管部署の方々、PMDA 品質管理部

## A . 研究目的

### A-1 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<sup>1</sup>（以下、「GMP 省令」という。）改正案の検討

本研究班は平成 28 年度に、GMP 省令の国際統合化及び医薬品製造における品質保証体制の充実を図ることを目的として、公布後約 13 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際標準としての水準を有する改正案の策定を開始した。研究 2 年目となる平成 29 年度は、前年度に固めた方針に従い、省令に盛り込むべき事項（ICHQ10 に示される医薬品品質システム・品質リスクマネジメント・製品品質の照査・品質保証に係る業務を担う組織（QA）の設置・製造販売業者との取決め）について改正案文を策定すると共に、下記事項の省令への導入・見直しを検討することとした。さらに、策定した改正案の解説書となる GMP 施行通知の改訂案の検討も行うこととした。

- ・ 製造管理者が担う業務の見直し
- ・ 構造設備に関する要件の見直し
- ・ 原料等の参考品保管の導入
- ・ 安定性モニタリングの導入
- ・ 原料等の供給者の管理の導入
- ・ 外部委託業者の管理の導入
- ・ 変更の管理、逸脱の管理及び品質情報の処理等における製販との連携の導入
- ・ 文書及び記録の完全性の確保の明示
- ・ その他、品質保証体制の充実並びに国際統合化を考慮した見直し及び重要ステップの明示

### A-2 SMF 事例案の作成

サイトマスターファイル（以下、「SMF」という。）は、医薬品製造所が GMP 活動を取りまとめた文書で、査察の効率化のため、査察前に当局に提出させる資料であり、多くの PIC/S 加盟当局が活用している。本研究班は、国内の調査当局が SMF を活用することを目的として、医薬品製造業者における SMF の作成及び調査申請時の提出を必須とするために、記載内容についての詳細さの見本を示した SMF 事例案の検討を開始した（平成 28 年度）。研究 2 年目となる本年度は、SMF 事例案が国内外の製薬企業にとって有用なものとなるよう、アジアの規制当局や業界団体の意見を反映するため、検討を継続することとした。

## B . 研究方法

当研究班は、12 業界団体、日本 PDA 製薬学会、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、東京都、大阪府及び京都府の担当で構成している。平成 29 年度は、計 2 回の会議開催における討議及び研究協力者からの意見提出を通じて、GMP 省令改正案及び GMP 施行通知の改訂案の策定を検討した。

### B-1 GMP 省令改正案の検討

#### ICHQ10 に示される医薬品品質システム

研究班発足当時、既に EU の GMP に取

り込まれ、さらに PIC/S GMP ガイドライン<sup>2</sup>に取り込まれることが予想されていた( )“医薬品品質システムに関するガイドラインについて”<sup>3</sup>に示される「医薬品品質システム」を、法的に拘束力のある省令に明示することを検討した。「医薬品品質システム」は、2015年に発覚した国内医薬品製造業者における不正製造問題に対する第三者委員会報告書<sup>4</sup>においても、品質保証体制の強化の観点から、その重要性が指摘されたものである。医薬品品質システムの GMP 省令への導入に当たっては、元来の GMP 省令に規定するシステムを構築している製薬企業にとって理解し易く、GMP 省令への適合要件として、医薬品製造業者が実施すべき事項を明確に記載する方針とした。(2017年1月1日に、PIC/S GMP ガイドラインに正式導入された。)

### 製造販売業者との取決め

昨今の不正製造問題を契機として行われた製造販売承認書と製造所の製造実態の相違に関する一斉点検が行われた結果、厚生労働大臣により承認を得た医薬品の内、約7割において製造実態と製造販売承認事項との相違が認められたという問題が発生した(2016年6月1日 厚生労働省プレスリリース)。薬機法<sup>5</sup>は、製造販売承認事項の変更に伴う薬事手続きを、製造販売業者に課しているとはいうものの、適切なタイミングでの薬事手続きを実施するためには、製造業者が製造及び試験方法に係る変更を製造販売業者へ適切に連絡することが不可欠である。しかしながら、現行省令には、製造業者における製造販売業者との連携・

情報共有に関する事項の記述はない。そこで、製造実態と製造販売承認事項との相違に関する問題の再発防止を目的として、製造販売承認事項の遵守における、製造業者の責任ある関与を GMP 省令に明示することを検討した。

まず、GQP 省令<sup>6</sup>第7条に規定される取決めの締結に係る業務を、製造業者が主体的に行うべき事項として GMP 省令に明示することを検討した。改正案は、GQP 省令第7条(製造業者との取決め)をベースに策定することとした。

同時に、製造業者において逸脱や変更が発生した場合及び品質情報を入手した場合などに、必要な情報が製造販売業者に伝達されるよう、逸脱、変更及び品質情報の管理に係る各条項に、取決めに従った製造販売業者への報告を追加することを検討した。

### 「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

品質保証の充実の観点から、製造部門が行う製造業務と試験検査を担当する品質管理業務(QC)を客観的に評価する、「品質保証業務(QA)」を担当する組織の設置を GMP 省令に明記することを検討した。改正案は、ICHQ77を参考に作成することとした。同時に、QAが行うべき具体的業務を抽出し、改正案に反映することとした。

### 製造管理者

薬機法第17条第4項で製造所を実地に管理する責任者として規定されている製造管理者の業務に、製造所の品質保証体制の充実のための業務を追加することを検討した。特に、改正案で導入した医薬品品質シ

システムの適切な構築・運用や、製造販売承認事項と製造実態との相違発生の防止に係る業務を検討した。

#### 改訂 GMP 施行通知の追加項目（品質リスクマネジメント、原料及び資材の参考品保管、製品の保存品保管、製品品質の照査、安定性モニタリング、原料等の供給者管理）

この5項目は、2011年度～2013年度の厚生労働科学研究<sup>8</sup>において、国内GMP要件の国際整合化を目的として、GMP施行通知<sup>9</sup>に追加された事項である。このGMP施行通知の施行から約3年が経過し、製薬企業における運用が浸透したことから、これらの事項をGMP省令に明示することを検討した。

- ・品質リスクマネジメント
- ・原料及び資材の参考品保管、製品の保存品保管
- ・製品品質の照査
- ・安定性モニタリング
- ・原料等の供給者管理

#### 構造設備

構造設備に係る要件について見直しを行うこととした。

微量で過敏症反応等を示す製品を製造する場合

ペニシリン類やセファロスポリン類のように強い感作性を有する製品を製造する場合においては、作業室が専用で空調が別系統であること及び封じ込め対策が求められる（ICHQ7 4.40、PIC/Sガイドラインパート1 3.6）。

他方、現行省令第9条第1項第5号で

は、「微量で過敏症反応等を示す製品」の製造においては、作業室が専用で空調が別系統であれば適合との記載となっている。しかし、作業室の専用化や独立空調といったハード面の対応は、封じ込め対策の一部に過ぎず、動線の管理やモニタリングといったソフト面の対応も同時に必要である。したがって、改正案では、本来求められている、ハード及びソフトの両面から成る「封じ込め対策」の実施を明示することを検討した。

交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等を製造する場合

さらに、現行省令第9条第1項第5号では、「交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」を製造する場合についても、「微量で過敏症反応等を示す製品」と同様に、作業室の専用化や独立空調を要件としている。「交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」の作業室については専用化することが望ましいが、実際は、現行施行通知9(8)、ICHQ7 4.41のとおり、適切な交叉汚染防止対策が確立されれば、専用化を要件とはしていない。また、ICHQ7のQ&A(Q4.2)に記載されるように、品質リスクマネジメントの原則を活用する流れになってきていることもあり、現行の記載を見直すことを検討した。

GMP対象設備の他種製品との設備共用の禁止規定

現在、GMP対象設備の共用可否の考え

方は、事例集でしか記載されておらず、省令では明示していない。しかしながら、国内の医薬品製造所で、GMP 対象設備を農薬の製造にも使用していたことによる不適合や、工業用製品等との共用による不備事項が確認されている。このため、GMP 対象設備の他種製品との設備共用の禁止規定を追加することを、事例集（9-28）ICHQ7（4.43）及び PIC/S ガイドラインパート 1(3.6)並びに、GMP 設備の他製品との共用の整理状況の調査に係る複数の PIC/S 加盟当局への電子メールによる調査結果を踏まえて検討した。

#### 外部委託業者の管理

2016 年に実施した一斉点検において、製造実態と製造販売承認事項の相違が多数見つかったが、その多くを、外部試験検査機関における試験方法の変更に関する相違が占めていた。製造業者は外部試験検査機関や、その他の製品品質に影響する業務を委託する外部委託業者を適切に管理する必要があるため、ICHQ10 に示される外部委託作業(2.7)を参考に GMP 省令への明記を検討した。

#### 変更の管理

製造所で行われる変更の管理は、変更の内容により、製造販売承認事項に影響する場合がある。そのため、製造業者は製造販売業者と適切に連携し、製造所の手順等と製造販売承認事項の間に相違が生じないように管理する必要がある。そこで、変更の管理における製造販売業者との連携を GMP 省令に明示することを検討した。さらに、ICHQ10 の変更マネジメントにあ

る、変更後に行う、製品品質への影響評価及び変更の目的が達成されたことの確認のための評価を追加することを検討した。

#### 逸脱の管理

現行省令は、第 15 条第 1 項にて逸脱の内容の記録を規定し、同条第 2 項にて、重大な逸脱が生じた場合の対応-製品品質への影響評価と所要の措置等を規定している。しかし、第 2 項の「重大な逸脱」に該当するかの決定に先立ち、発生した逸脱についての影響評価が行われる必要がある（ ）。また、重大な逸脱が生じた場合の対応事項として「原因の究明」がある（ ）。しかし、どちらも現行省令には明示されていないため、下記 2 項目について省令への明示を検討した。

重大な逸脱であるかどうかの判断のための、逸脱の影響評価  
逸脱の原因究明

#### 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

主に、下記 2 項目について、省令への明示を検討した。

入手した全ての品質情報の記録  
製造販売業者への報告

現行省令では、品質情報が当該製造所に起因しないことが明らかな場合を除き、品質情報の内容を記録することを要件としている。しかし、入手した品質情報については、当該製造所に起因するかどうかを判断した過程を記録する必要があると考えた（ ）。また、製造業者-製造販売業者間における、製品品質に関する情報の共有が適切に行われることは、患者保護の観点からも重要であることから、製造販売業者に対

して必要な報告を行うことの明示も検討した（ ）。

### 手順書

本省令改正案に盛り込んだ業務に関する手順に係る文書（手順書）を追加することを検討した。

### 文書及び記録の完全性

文書及び記録の完全性を確保すべきという考えは GMP の基本であり、新しい概念でない。しかし、コンピュータ化システムの導入の広がりやサプライチェーンの複雑化を背景に、文書及び記録の完全性の確保に関する問題が数多く見受けられるようになった。そこで、GMP 省令に文書及び記録の完全性の確保の考え方を明示することを検討した。

### 製品標準書及び 3 基準書の見直し

現行省令は、製品標準書及び 3 基準書（製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書）を、製造所ごとに作成し保管することを要件としている。しかしながら、これらの表題を持つ文書の設置に係る要求事項は日本固有のものである。そのため、この要件に係る記載を見直すことを検討した。

### 回収処理、自己点検、教育訓練

現行省令文の見直しを行い、海外ガイドライン要求事項の導入や、記載事項の整理の必要性を検討した。

### リテスト日を設定している原薬に係る参考品及び記録の保管期間

現行省令は、リテスト日を設定している原薬の参考品及び記録の保管期間を、「当該ロットの出荷完了日から 3 年間」と規定している。しかし、この記載は、3 年を超えるリテスト日を設定している原薬の参考品及び記録を、当該原薬が市場に残る期間に廃棄することを許容することと解釈されるおそれがある。そのため、本条文を、ICHQ7 及び ICHQ7 ガイドラインに関する Q&A<sup>10</sup> を参考に見直すこととした。

その他、国際整合性及び品質保証体制の充実の観点から、省令記載の見直しを行うこととした。

### B-2 SMF 事例案の作成

当研究班で作成した SMF 事例が、グローバルに活用されるものとなるよう、平成 28 年度に策定した SMF 事例案に、アジア規制当局や業界団体の意見を反映することを検討した。

## C . 研究結果

GMP 省令改正案の検討結果（添付資料 1）は、以下のとおり。

### ICHQ10 に示される医薬品品質システム

改正案第 4 条（上級経営陣の責任）として条文を新設した。医薬品品質システムの構築及び実施の最終責任は、製造業者において資金や従業員といった資源を配分する責任や権限を持つ、いわゆる経営層（上級経営陣）にあるとする ICHQ10 の原則に習い、本条文の実施主体を「上級経営陣」とした。また、新出用語「医薬品品質システム」及び「上級経営陣」については、

GMP 省令第 2 条(定義)にて、ICH Q10 を参考に定義することとした。

さらに、上級経営陣が最終責任を負うべき業務として、下記 ~ に関する事項を明示することとした。なお、用語は、ICHQ10 で用いられている用語との関連が容易に読み取られるよう、できる限りガイドラインの用語をそのまま用いることとした。

品質方針の確立

医薬品品質システムの要素の文書化

(ICHQ10 の品質マニュアルの作成に該当する。)

品質目標の設定と周知及び評価

適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供

マネジメントレビューの実施

情報伝達の仕組みの構築/維持

また、これら業務の内、上級経営陣の下で業務を行う経営陣が行うことを許容するものについては、施行通知で解説することとした。

### 製造販売業者との取決め

製造業者が、主体的に製造販売業者と連携及び情報共有することを GMP 省令に明示するため、製造販売業者との取決めに係る条文（製造販売業者との取決め 改正案第 6 条）を、GQP 省令第 7 条を基に策定した。また、変更の管理、逸脱の管理及び品質情報等の処理といった具体的な GMP 活動の中で、必要な情報が製造販売業者に伝達されるよう、各条項に、取決めに従った製造販売業者への報告を追加した。

### 「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

ICHQ7 を参考に、改正案第 7 条（製造部門及び品質部門）にて、「品質保証に係る業務を担う組織」の設置を明示した。同時に、「品質保証に係る業務を担う組織」が行うべき具体的業務（下記、~）を抽出し、実施主体を「品質保証に係る業務を担う組織」とした。

製品品質の照査

安定性モニタリングにおける品質への影響評価（GMP 施行通知での明示を検討。）

原料等の供給者管理

製造所からの出荷の管理

バリデーションの計画及び結果の承認  
変更の管理

逸脱の管理における、影響評価や措置に係る結果の確認

品質等に関する情報及び品質不良等の処理の確認

回収処理記録の確認

自己点検の結果の確認

### 製造管理者

薬機法第 17 条第 4 項で製造所を実地に管理する責任者として規定されている製造管理者の業務に、製造所の品質保証体制の強化のための下記業務を追加することとした。

- ・ 医薬品品質システムが適切に実施されるための確認等業務
- ・ 製造販売承認事項の遵守に係る業務

### 品質リスクマネジメント

GCTP 省令<sup>11</sup>第 4 条(品質リスクマネジメント)を参考に条文（品質リスクマネジメント 改正案第 5 条）を新設し、新出用語



「品質リスクマネジメント」を第2条にて定義することとした。なお、品質リスクマネジメントの対象範囲には、製造所の製造管理及び品質管理だけでなく、本改正案で導入した医薬品品質システムも含むこととした。

### **原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管**

現行のGMP施行通知を基に、原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管に係る要件を、改正案第14条（品質管理）または、生物由来医薬品等について改正案第35条（品質管理）に明示することとした。明示した事項は以下の通り。なお、新出用語「参考品」及び「保存品」は、第2条（定義）に盛り込むこととした。

#### 原料及び資材の参考品保管について

##### **対象範囲：**

重要な原料及び資材とした。

##### **保管量：**

原料・・・試験検査に必要な量の2倍以上  
資材・・・必要な量

##### **保管期間：**

原料及び資材・・・製品の有効期間に1年を加算した期間

なお、特定生物由来製品の原料や資材の参考品の保管期間については、未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策の観点から、生物由来原料（例えば、人血清アルブミン）については、その製品と同様に長期間（特生：有効期間+10年間、生：適切な期間）の保管期間とし、生物由来原料以外の原料や資材については、製品の有効

期間に1年を加算した期間とした。

#### 製品の保存品保管について

保存品の保管期間は、参考品と同期間とした。なお、保存品は市場にある製品との同一性を確認するために保管する検体であることから、特定生物由来製品の保管期間についても、製品の有効期間に1年を加算した期間とした。

### **製品品質の照査**

GCTP省令第15条（製品の品質の照査）を参考に、条文を新設した（製品品質の照査 改正案第15条）。また、用語「照査」を第2条で定義することとした。本業務の実施主体は、ICH Q7（2.2）を参考に、「品質保証に係る業務を担う組織」とし、製造やQCに係るデータを取りまとめ、客観的に評価することの責任を負うこととした。

### **安定性モニタリング**

現行のGMP施行通知を参考に、条文を新設し（安定性モニタリング 改正案第16条）第2条で定義することとした。なお、測定結果が規格を逸脱した場合や、逸脱のおそれがある場合に、速やかな措置が採られるよう、製造販売業者への連絡を明示した。

### **原料等の供給者管理**

現行のGMP施行通知を参考に、条文を新設した（原料等の供給者管理 改正案第17条）。

### **外部委託業者の管理**

外部試験検査機関を含む、製品の品質に影響する業務を委託する外部委託業者を、委託元である製造業者が適切に管理することを GMP 省令に明示するため、ICHQ10 に示される外部委託作業（2.7）を参考に条文を新設した（外部委託業者の管理 改正案第 18 条）。なお、原料等の供給者は、原料等の供給者管理（改正案第 17 条）で規定することとし、本条項の対象外と整理した。

### 構造設備

微量で過敏症反応等を示す製品を製造する場合

ペニシリン類やセファロsporin類のように強い感受性を有する製品を製造する場合においては、作業室が専用で空調が別系統であること及び封じ込め対策が求められる（ICHQ7(4.40)、PIC/S ガイドラインパート 1（3.6））。

他方、現行省令第 9 条第 1 項第 5 号では、「微量で過敏症反応等を示す製品」の製造においては、作業室が専用で空調が別系統であれば適合との記載となっている。しかし、作業室の専用化や独立空調といったハード面の対応は、封じ込め対策の一部に過ぎず、動線の管理やモニタリングといったソフト面の対応も同時に必要である。したがって、改正案では、本来求められている、ハード及びソフトの両面から成る「封じ込め対策」の実施を明示することとした（改正案第 12 条第 1 項第 5 項）。

「交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」を製造する場合

さらに、現行省令第 9 条第 1 項第 5 号では、「交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」を製造する場合についても、「微量で過敏症反応等を示す製品」と同様に、作業室の専用化や独立空調を要件化している。「交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」の作業室については専用化することが望ましいが、実際は、現行施行通知 9(8)、ICHQ7 4.41 のとおり、適切な交叉汚染防止対策が確立されれば、専用化を要件とはしていない。また、ICHQ7 の Q&A(Q4.2)に記載されるように、品質リスクマネジメントの原則を活用する流れになってきていることもあり、「交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」を製造する場合については、適切な交叉汚染の防止対策が実施されていない場合については、作業室の専用化等を求める記載とした（改正案第 12 条第 1 項第 5 項）。

なお、「交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等」は、現行の GMP 施行通知及び事例集において「飛散しやすく強い生理活性を有する製品等」や「例えばある種のステロイド剤、細胞毒性のある抗がん剤に係る製品等」と解説されている。改正案では、これらの記載及び ICHQ7 4.41 の内容を参考に、該当する製品類のイメージし易さを考慮して、「強い薬理作用を有する製品等又は毒性を有する製品等」と記載することとした。

GMP 対象設備の他種製品との設備共用

の禁止規定

現在、GMP 対象設備の共用可否の考え方は、事例集でしか記載されておらず、省令では明示していない。しかしながら、国内の医薬品製造所で、GMP 対象設備を農薬の製造にも使用していたことによる不適合や、工業用製品等との共用による不備事項が確認されている。このため、GMP 対象設備の他種製品との設備共用の禁止規定を明示することとした。本検討に当たっては、現行の事例集(9-28)、ICHQ7(4.43)及び PIC/S ガイドラインパート 1(3.6)や、GMP 設備の他製品との共用の整理状況の調査に係る、複数の PIC/S 加盟当局への電子メールによる調査結果を考慮した。

まず、この禁止規定の対象とする他種製品を、人に使用されることが目的とされているかどうかにより 2 グループに分けた。

最初に、「人に使用されることが目的とされていない物質(除草剤、殺虫剤、農薬等)」については、GMP 対象設備の共用を禁止とした(改正案第 12 条第 2 項)。また、GMP 施行通知で、人に使用されることが目的とされていない物質に、工業用製品も含まれることを明示することを提案した。

次に、人に使用されることを目的とされている製品は、人に対する何らかの安全性評価が行われていることが想定されることから、比較的风险が低いと考えられる。このため、「人に使用されることが目的とされている物質(治験薬、GMP 省令適用外の医薬部外品、化粧品など)」については、検証された不活化等の条件を満たせば共用可能とした(改正案第 12 条第 3 項)。

なお、動物薬については改正案第 12 条第 2 項に該当するが、医薬品 GMP と同等の管

理が行なわれており、改正案第 12 条第 3 項のただし書き以降に該当する場合は、共用を認めることがあることを事例集で解説する方針とした。その他の具体的な事例ごとの考え方は、事例集で解説することとした。

## 変更の管理

製造所で行われる変更の管理は、変更の内容により、製造販売承認事項に影響する可能性があるため、製造販売業者と適切に連携する必要がある。そのため、以下の点について検討し、改正案(第 21 条)を策定した。

変更による製造販売承認事項への影響評価

現行省令では、「変更による製品の品質への影響評価」が要件とされている。これに、「変更による製造販売承認事項への影響評価」を追加した。

製造販売業者との連携

「変更による製造販売承認事項への影響評価」を追加した上で、変更により製品の品質や製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある場合には、変更の前後に製造販売業者に連絡または報告することを規定した。

また、ICHQ10 の変更マネジメントにある、変更後に行う、製品品質への影響評価及び変更の目的が達成されたことの確認のための評価を追加することとした。この考え方は、現行の GMP 施行通知 14(4)に規定されているものである。

さらに、改正案第 8 条(製造管理者)に、「製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないよう品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。」と規定したことから、変更管理の実施状況を製造管理者に報告することを追記した。

## 逸脱の管理

下記 2 項目について明示することとした（改正案第 22 条）。

重大な逸脱であるかどうかの判断のための、逸脱の影響評価

現行省令は、第 15 条第 1 項で逸脱の内容の記録を規定し、同条第 2 項で、重大な逸脱が生じた場合の対応-製品品質への影響評価と所要の措置等を規定している。しかし、第 2 項の「重大な逸脱」に該当するかの判断に先立って、発生した逸脱についての影響評価の段階が必要となる。そのため、省令には、この工程を、「影響評価」と記載し、発生したすべての逸脱に対して、製造管理及び品質管理の状況に基づいて、品質への影響の他、システム全般にも与える影響の範囲や程度について評価を行い、その結果に基づき逸脱の重大性を決定することを明示することとした。

### 逸脱の原因究明

重大な逸脱が生じた場合の対応事項として「原因の究明」があるが、現行省令に明示されていない。そのため、逸脱の原因究明を行うことを省令に明示することとした。

また、製造業者-製造販売業者間において、適切に製品品質に関する情報共有が行われるよう、重大な逸脱が生じた場合における製造販売業者への報告を GMP 省令に明示した。

## 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

下記 2 項目について、省令に明示することとした（改正案第 23 条）。

### 入手した全ての品質情報の記録

現行省令では、品質情報が当該製造所に起因しないことが明らかな場合を除き、品質情報の内容の記録を要件としている。しかし、入手した品質情報については、当該製造所に起因するかどうかを判断した過程を記録する必要があると考え、製造所が入手した品質情報を記録することを明示した。

### 製造販売業者への報告

また、製造業者-製造販売業者間における、製品品質に関する情報の共有が適切に行われることも重要であることから、品質情報に関係する製造販売業者に対して必要な報告を行うことを省令に明示した。

## 回収処理

本条が記す要件は、製造業者が、回収品と当該製造所の製品等との混同がないよう、適切な保管や処理に係る管理業務を行うことであり、回収に至った理由に係る原因究明や回収に至る判断は、主に製造販売業者が GQP 省令の規定に基づき行うものと整理した。これを踏まえ、現行省令文の冒頭文「製品の品質等に関する理由により」及び末尾にあるただし書き「当該回収に至った理由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においては、この限りではない。」といった回収理由と、回収に伴い製造所が担当する実際的な作業である回収品の保管及び処理は関係が無いため削除することとした（改正案第 24 条）。

## 自己点検

ICHQ7 を参考に、自己点検の結果を「品質保証に係る業務を担う組織」に報告し、確認を受けることを明示した（改正案第 25 条）。

### 教育訓練

PIC/S ガイドラインパート 1(2.11)や ICHQ7 Q&A(Q3.1)を参考に、定期的に教育訓練の実効性を評価することを GMP 省令に明示することとした（改正案第 26 条）。教育訓練の実効性の評価とは、従業員が担当の業務や職責を熟知し、遂行する能力があるかということの評価だけでなく、教育訓練資料、講師の質及び教育の頻度といった、教育訓練のシステムの有効性を評価することも意図している。

### 手順書

製造所が作成し保管すべき文書として、本省令改正案に導入した業務(下記 ~ )に関する手順に係る文書を追加した（改正案第 11 条）。

- 製品品質の照査に関する手順
- 安定性モニタリングに関する手順
- 原料の供給者管理に関する手順
- 外部委託業者の管理に関する手順

なお、品質リスクマネジメントは、様々な手順及び GMP 活動の根底にある考え方で、医薬品品質システムでも「達成のための手法」として位置付けられており、ここに列挙するその他の具体的活動とは異なるため、本条文には明示しないこととした。

さらに、品質保証体制の充実及び国際整合の観点から見直しを行った結果、省令に導入・修正した主な事項を以下に記す。

### 文書及び記録の完全性

文書及び記録の完全性を確保すべきという考えは GMP の基本であり、新しい概念でなない。しかし、コンピュータ化システムの導入の広がりやサプライチェーンの複雑化を背景に、文書及び記録の完全性の確保に関する問題が数多く見受けられるようになった。そこで、各企業における文書及び記録の完全性の確保体制の見直しや強化を促すためにこの考え方を省令に明示することとした。

まずは、文書及び記録の完全性を確保する仕組みを構築することが重要と考え、改正案第 11 条（手順書）に、各手順書の作成においては、「文書及び記録の完全性を確保するよう作成すること。」とした。また、文書及び記録の完全性の確保は製造業者全体で取り組むべき事項として、改正案第 27 条（文書及び記録の管理）に、「製造業者等は、手順書に基づき、文書及び記録の完全性を確保すること。」と明示した。

### 製品標準書及び 3 基準書

日本固有の要件である、製品標準書及び 3 基準書(製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書)について見直しを行った。

その結果、製品標準書については、必ずしも、「製品標準書」という固有名詞の文書を求めず、それと同等の文書でも可とする記載とした（改正案第 10 条）。

3 基準書についても、これらの固有名詞を持つ文書の作成を求めず、手順書（改正案第 11 条）で示す、製造・品質関連業務

に係る手順と同類の手順として示した。

### リテスト日を設定している原薬に係る参考品及び記録の保管期間

現行省令は、リテスト日を設定している原薬の参考品及び記録の保管期間を、「当該ロットの出荷完了日から3年間」と規定している。しかし、この記載は、3年を超えるリテスト日を設定している原薬の参考品及び記録を、当該原薬が市場に残る期間に廃棄することを許容することと解釈されるおそれがある。そのため、本条文を、ICHQ7及びICHQ7ガイドラインに関するQ&Aを参考に見直した。

ICHQ7は、リテスト日を設定している原薬に係る参考品の保管期間を3年間、記録は3年間以上としているものの、Q&Aにて、原薬が市場にある期間は、何らかの問題や苦情の調査のために、参考品及び記録が保管されていることがGMP上必要であると解説している。ICHQ7で保管期間を3年としている理由は、このガイドラインが作成された当時は、3年を越えてリテスト日を設定することが想定されていなかったためである。従って、この考え方に従い、リテスト期間を設定している原薬に係る参考品及び記録の保管の期間を、「当該ロットのリテスト日までの期間もしくは当該ロットの出荷完了日から3年間のいずれか遅い日までの期間」に修正し、原薬が市場にある期間は、その原薬に係る参考品及び記録を保管する必要があることを明確にした（改正案第28条及び第29条）。

#### C-2 SMF事例案の作成

アジア規制当局や業界団体の意見を反映

し、SMF作成事例のPMDA案（添付資料2）を策定しているところであり、来年度に最終化を行う予定である。

## D．考察

### D-1 GMP 省令改正案の検討

#### ICH Q10 に示される医薬品品質システム

各企業が、医薬品品質システムを適切に構築・実施できるよう、GMP施行通知やGMP事例集にて条文（改正案第4条）の趣旨や運用事例を解説する必要がある。なお、この解説においては、ICHQ10で用いられている用語との関連が容易に読み取られるように配慮する必要がある。また、企業における医薬品品質システムのスムーズな導入のために、平成26年度～28年度の厚生労働科学研究<sup>12</sup>で作成した、医薬品品質システムの管理モデルや手順書例（品質マニュアル、品質マネジメントレビュー手順書）による、講演会等を通じた周知活動を継続的に行う必要がある。

#### 製造販売業者との取決め

製造業者と製造販売業者間における連携の強化を目的として、GQP省令第7条を基に取決めに係る条文を新設した（改正案第6条）。この条文のGMP施行通知案を、GQP省令施行通知<sup>13</sup>等を参考に作成し、製造業者が入手すべき情報などを示す必要がある。また、PMDAによる外国GMP査察において、原薬等登録原簿（以下、「MF」という。）が製造販売承認書に引用されている場合に、製造所における製造手順とMF登録内容の整合がとられないケースが見受けられる。そのため、

MF 国内管理人を介した、製造業者-製造販売業者間の、適切な連携が必要であることを解説し、理解を求める必要がある。

### 「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

品質保証体制の充実のために、製造管理及び品質管理の業務を客観的に評価し、それらの業務の適切性を保証する組織である「品質保証に係る業務を担う組織」の設置を GMP 省令に明示した（改正案第 7 条）。また、品質保証に係る業務を担う組織は、製造販売承認事項の遵守のための活動の中心の役割を果たす組織とも位置付けた（改正案第 8 条）。

このように、「品質保証に係る業務を担う組織」は製造所の品質保証体制の充実及び法令遵守のために重要な役割を果たすことが求められることから、各企業は、「品質保証に係る業務を担う組織」の責任者には、適切な能力及び経験を有した人を充てる必要があると考えられる。そのため、GMP 事例集に、品質保証に係る業務を担う組織」の責任者の経験や能力について例示することを検討する必要がある。

### 製造管理者

改正案第 8 条（製造管理者）では、製造管理者の業務に、製造所の品質保証体制の充実のための下記 2 つの業務を追加することとした。

- ・ 医薬品品質システムが適切に実施されるための確認等業務
  - ・ 製造販売承認事項の遵守に係る業務
- 製薬企業にとって、製造管理者に付与された新業務の具体的な実施方法をイメージ

し易いように、事例集にて実例を挙げることを検討する必要がある。

### 品質リスクマネジメント

GCTP 省令第 4 条(品質リスクマネジメント)を参考に条文を新設した（改正案第 5 条）。各企業の GMP 管理及び医薬品品質システムにおいて、適切に品質リスクマネジメントが活用されるよう、施行通知において、ICHQ9 の原則に則した解説を行う必要がある。同時に、講演会等を通じて、平成 26 年度～28 年度の厚生労働科学研究で作成した品質リスクマネジメント手順書事例等による周知活動も継続的に行う必要がある。

### 原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管

現行の GMP 施行通知を基に、原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管に係る事項を、改正 GMP 省令案第 14 条（品質管理）または、生物由来医薬品等については改正 GMP 省令案第 35 条（品質管理）に明示した。現行の事例集の本条文に関わる解説のうち、省令要件を満たす上で重要と思われる事項については、GMP 施行通知で解説する必要がある。

### 製品品質の照査

現行の GMP 施行通知を基に、条文を新設した（改正案第 15 条）。現行の事例集の本条文に関わる解説のうち、省令要件を満たす上で重要と思われる事項については、GMP 施行通知で解説する必要がある。

また、各企業において、適切に製品品質の照査が行なわれるよう、講演活動を通じ

て製品品質の照査報告書記載例<sup>14</sup>を用いた周知活動を継続的に行なうことが必要である。

#### **安定性モニタリング、原料等の供給者管理**

現行の GMP 施行通知を基に条文を新設した（改正案第 16 条、第 17 条）。現行の事例集の本条文に関わる解説のうち、省令要件を満たす上で重要と思われる事項については、施行通知で解説する必要がある。

#### **外部委託業者の管理**

ICHQ10 を基に条文を新設した（改正案第 18 条）。GMP 管理を必要とする外部委託作業及び業者の範囲について、具体例を事例集で解説する必要がある。

#### **構造設備**

今回の改正案では、微量で過敏症反応等を示す製品の製造における封じ込め対策や GMP 対象設備の禁止規定を明示した（改正案第 12 条）。今後、事例集等で、設備共用を禁止する他種製品について具体的な事例ごとの考え方を分かりやすいものとするために、表等を用いて解説する必要がある。

また、本研究班は、共用を禁止する他種製品には、除草剤、殺虫剤といった強い毒性のある化合物の他、「工業用製品」も含まれるということを GMP 施行通知の改訂案に明記することを提案している。この規定により、工業用製品を GMP 対象設備で共用していることが想定される、主に化粧品メーカーの対応が求められることになると考えられる。

#### **変更の管理**

変更の影響評価の観点として、現行省令の「変更による製品の品質への影響評価」に、「変更による製造販売承認事項への影響評価」を追加した（改正案第 21 条）。製造業者は、当該製造所に係る、最新の製造販売承認事項の記載内容に関する情報を持たなければこの評価を行うことが出来ないため、製造販売業者との取決め（改正案第 6 条）を通じて、必要な情報を製造販売業者から入手する必要がある。

#### **逸脱の管理**

改案第 22 条（逸脱の管理）では、重大な逸脱であるかどうかの決定のための逸脱の影響評価 逸脱の原因究明 といった、逸脱管理に係る重要ステップを明示することとした。どちらも、各製造所での逸脱の管理の中ですすでに行われている事項であり、製薬企業にとって新しい取り組みではないと考えられる。

#### **品質等に関する情報及び品質不良等の処理**

改正案（第 23 条）の取り扱う「品質情報」の対象の具体的事例は、現行の GMP 施行通知や事例集では示されていないため、GQP 事例集<sup>15</sup>を参考に検討する必要がある。

#### **自己点検**

今回の GMP 省令改正案において記載した下記事項について、自己点検における確認の対象とするよう GMP 施行通知の改訂案に記載する必要がある。

- ・ 品質保証に関する業務
- ・ 文書及び記録の完全性の確保状況



- ・ 製造販売承認事項の遵守状況
- ・ 製品品質の照査に関する業務
- ・ 安定性モニタリングに関する業務
- ・ 原料等の供給者管理に関する業務
- ・ 外部委託業者の管理に関する業務

## 教育訓練

改正案（第 26 条）に追加した教育訓練の実効性の評価について、GMP 施行通知にて解説する必要がある。

## D-2 SMF 事例案等の作成

当研究班で作成した SMF 事例が、グローバルに活用されるものとなるよう、平成 28 年度に策定した SMF 事例案に、アジア規制当局や業界団体の意見も取り入れた。今後は、この事例案を最終化すると共に、講演会等で国内周知を図る必要がある。

## E . 結論

### E-1 GMP 省令改正案の検討

国際整合化と品質保証体制の充実を目的として、GMP 省令の改正案を検討し、研究班としての最終案を作成した。今後、この改正案に関して、GMP 施行通知や GMP 事例集で具体的な解説を行う等の取り組みが必要である。同時に、講演会等を

通じて、本省令改正案の周知を図る必要がある。なお、この最終案は、平成 30 年 3 月末に厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に提出する予定である（平成 30 年 3 月 1 日時点）ことから、提出までの間に、業界団体等の研究協力者の意見を取り入れ、最終提出物は一部変更する可能性がある。

### E-2 SMF 事例案の作成

本年度は、SMF 事例案にアジア規制当局や業界団体の意見も取り入れた。今後、この事例案を最終化し、講演会等で国内周知を図る必要がある。

## F . 健康危害情報

なし

## G . 研究発表

なし

## 添付資料

- 1 GMP 省令改正案（平成 30 年 3 月 1 日時点）
- 2 SMF 作成事例の PMDA 案(平成 30 年 3 月 1 日時点)

<sup>1</sup>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(2004/12/24 厚生労働省令第 179 号)

<sup>2</sup> GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I (2017/1/1 PE 009-13 (Part I))

<sup>3</sup>医薬品品質システムに関するガイドラインについて(2010/2/19 薬食審査発 0219 第 1 号 薬食監麻発 0219 第 1 号)

<sup>4</sup>調査結果報告書(2015/11/25 一般財団法人化学及血清療法研究所第三者委員会)

<sup>5</sup>医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（1960/8/10 法律第 145 号）

<sup>6</sup>医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令（2004/9/22, 厚生労働省令第 136 号）

- 
- <sup>7</sup>原薬 GMP のガイドラインについて (2001/11/2 医薬発第 1200 号 )
- <sup>8</sup>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 研究代表者 櫻井信豪)
- <sup>9</sup>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 (2013/8/30 薬食監麻発 0830 第 1 号)
- <sup>10</sup>原薬 GMP のガイドラインに関する Q&A について (2016/3/8 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)
- <sup>11</sup>再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (2014/8/6 厚生労働省令第 93 号)
- <sup>12</sup> 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政策研究事業 GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究 (H26-地球規模-A-指定-004 研究代表者 櫻井信豪)
- <sup>13</sup>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の施行について (H16.9.22 付け薬食発第 0922001 号)
- <sup>14</sup>製品品質の照査記載事例について (2014/6/13 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)
- <sup>15</sup> GQP 事例集《2005 年 3 月版》について (2005/3/17 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)