

**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 ~ 25 年度 総合研究報告書**

**研究代表者 櫻井信豪**

**平成 26 年(2014 年) 5 月**

# 目 次

## 総合研究報告書

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

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

**総合研究報告書**

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。

**医薬品GMPガイドラインの国際整合性確保**については、  
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、国際統合に必要な内容を把握した上で、系統化を行うことを考えた。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。しかしながら国際統合の観点から、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。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、その作成の可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。

2年目には、国際統合の観点から、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。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。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。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。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、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 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 The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006 の翻訳を行った。

2年目には 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。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。IPEC 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。

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

#### 研究協力者

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、群馬県、東京都、神奈川県、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、奈良県、滋賀県、兵庫県、広島県、山口県、徳島県、高知県、福岡県、宮崎県、鹿児島県及び沖縄県の薬務課担当者

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。

最終的には、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。

医薬品添加剤の品質管理に対しては日本、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。

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。

海外の自主的GMP基準を翻訳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IPECC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。

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

B-1 GMPガイドラインの国際整合化及び体系化  
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。

2 年度には、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）の改訂に貢献する。

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-2 国際的な GMP ガイドラインの作成状況及び運営状況の調査

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、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。

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。24 年度には、直近のガイドライン制定・改訂状況を確認するため参加した。また、国際状況の把握のため、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。

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 医薬品添加剤の国際的自主 GMP 基準

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。

「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

### C-1 GMP ガイドラインの国際統合化及び体系化

本研究班の開始前の 22 年度には、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。その結果、内容的にはほぼ同等であることが示されたが、日本においては 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。

上記の予備的検討を受け初年の23年度には、GMPの対象範囲が異なる事項に対する対応及びガイドライン体系化への対応についての検討を行った。

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。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。

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。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することに関して、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。

2年度目の24年には、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、法的拘束性がある GMP 課長通知に盛り込むことを提案した。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、専門の分科会を設けるなどして検討を進めた。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。

施行通知改定提案の実現のため、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)。

GMP 施行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、実施方法については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-2 国際的な GMP ガイドラインの作成状況及び運用状況の調査

初年度の 2 3 年には、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。

2 年目も欧州各国の 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。

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。

最終の 25 年度は、栃木県薬務課担当の協力を得て 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。

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

Chapter 3 (建物と設備機器)

Chapter 5 (製造)

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 (ボランタリーな位置づけ)

・ 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 医薬品添加剤の GMP 自主基準

初年度の 23 年度には、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。

24 年度には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を行った。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。これは、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てい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。

25 年度には、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を提言した。

#### 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にできるガイドラインの幅が広がるとともに国際統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かった。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。

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。

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）を平成25年12月19日に発出するに至った。

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。

重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果

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

原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果

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  
工程又は分析方法に対して実施したすべての変更

承認事項変更申請内容

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

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

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

市販後コミットメント

関連する装置及びユーティリティの適格性評価状況

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。

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 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。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。

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。

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。

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)

口頭発表

1. 檜山行雄、PIC/S加盟申請について 申請課題と展望、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

## **研究成果の刊行に関する一覧表**

1 . 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）

以上