

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究（H14 - 医薬 - 04）
分担研究報告書

医薬品の品質管理システムのありかた及び有効的・効率的手法に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

医薬品の品質確保のため、省令GMP基準が基本要件として示されている。しかし、その内容は包括的な事項にとどまり、具体的な要求事項や品質システムの運用の仔細が定まっていない。このため、医薬品開発、製造、流通、行政規制等を取り巻く技術や状況に相応した品質システムのあり方・手法をまとめ、3年計画でグローバルに通用する指針として提供することを目的とした。本年度はA品質システム、B薬事法制・ガイドラインのあり方、C技術移転・変更管理、D試験室の管理・市販後安定性試験の4つのテーマをとりあげ各々分科会を設け調査研究をすすめた。米国FDA及び製薬企業での聞き取り調査も行った。品質システムに関する検討では“品質保証システムを明文化し、運用することにより、恒常的に扱う医薬品に係わる全ての品質を管理できることを約束する”ことなどを含め55項目の要件を抽出した。薬事法体系の調査では、法体系をわかりやすくまとめること、品質部門の役割と製造管理者・品質管理管理責任者・製造管理責任者の役割、逸脱管理、変更管理、製品品質の照査、自己点検・内部監査、および教育訓練が最重要課題と結論した。技術移転の解析からは、開発根拠データを“開発レポート”にまとめること、設計段階の医薬品の機能と品質を保証できる規格設定、開発部門の技術移転への関与の重要性を示した。品質試験室管理の議論では、逸脱対処、データのトレーサビリティ、市販後安定性確保など重要11項目の提言をした。米国ではリスクを基礎にした査察ルール、新技術振興を含む21世紀型GMPを推進され、さらには医薬品国際調和会議（ICH）でGMPをとりあげる動きがある。これらの調査研究結果を基にし、具体的ガイドラインの作成および査察マニュアルの作成を平成15年度以降行うことが急務と考えられる。

研究協力者

西畑利明(参天製薬)、小山靖人(藤沢薬品)、森川馨(国立衛研化学物質情報部)、
只木晋一(埼玉県衛生研)、橋本霞人(千代田化工建設)、今井昭生(エーザイ)、
柳原義彦(大阪府健康福祉部)、寺本正己(大阪府健康福祉部)、石井勇司(静岡県健康福祉部)、
齋藤明男(群馬県保健福祉部)、坂本知昭(国立衛研薬品部)、原芳昭(ザルトリ)、
西岡和幸(参天製薬)、伊井義則(小野薬品)、香川一浩(東京都健康局)、片山博仁(藤沢薬品)、
紀井良明(メルシャン)、小林弘兵衛(塩野義製薬)、道野浩志(田辺製薬)、
松寺栄一(大日本製薬)、山田博忠(住友製薬)、和田征夫(田辺製薬)、齊藤泉(塩野義製薬)、
三川正明(ファルマシア)、池田一史(田辺製薬)、木村行彦(中外製薬)、大池敦夫(藤沢薬品)、
川上良一(藤沢薬品)、渡辺恵市郎(日揮)、井崎正夫(三菱ウェルファーマ)、
香取典子(国立衛研薬品部)、佐川智子(帝人)、奥田晴宏(国立衛研有機化学部)、
小嶋茂雄(国立衛研薬品部)、松原俊彦(山之内製薬)、武田豊彦(石川島プラント)、
木嶋敬二(日本医薬品添加剤協会)、宮本公人(旭化成)、長江晴男(ゼリア新薬)、
内山充(薬剤師研修センター)

A．研究目的

医薬品の品質の確保は、省令GMP基準への適合が義務とされ、品質を確保するために必要な基本要件が示されている。しかし、その内容は包括的な事項にとどまり、具体的な要求事項や品質システムの運用の仔細が定まっていない。このため、医薬品開発、製造、流通、行政規制等を取り巻く技術や状況に相応した品質システムのあり方・手法をまとめ、3年計画でグローバルに通用する指針として提供することを目的とした。本年度は(a)品質システム、(b)薬事法制・ガイドラインのあり方、(c)技術移転・変更管理、(d)試験室の管理・市販後安定性試験の4つのテーマをとりあげ各々分科会を設け調査研究をすすめた。米国FDA及び製薬企業での聞き取り調査も行った(e)。

(a)「品質保証システムで扱うべく項目（品質保証システムに必要なガイドラインの項目）」について調査・研究し、項目の立案を行なう。立案する項目はISO13485やCFR21:Part820の品質マネジメントの項目と協調することを主旨とする。また、品質保証システムの本質はGMP、GQP、GVPを適用範囲とし、総括製造販売責任者の活動責任にも関わる事象であるため、省令の「解説」あるいは「前文」を立案する。

(b)製造所における品質保証システムにかかわるGMP上の課題と問題点について現状の法制体系と製造実務の両面から考察し、その結果を法制に関する提言として、根拠とともにまとめる。

(c)医薬品の研究開発から生産に至るまでに生み出される情報とその流れを整理類別した上で、技術移転に必要な情報とその伝達ルートに対しての考察を行う。また、これらの情報に基づいてなされた技術移転の成果としての製造・試験標準に対しての生産開始後の変更管理に対しても考察する。

(d)品質試験業務全般を俯瞰して、適切な業務のあり方、業務管理のあり方が如何にあるべきかを示し、具体性をもったガイドラインやマニュアル類の整備を図るための検討を行う。併せて市販

後安定性の問題についても検討する。

(e)アメリカにおける医薬品品質管理の現状と問題点を監視当局であるFDAと実際に品質管理を行っている企業を訪問することにより把握する。

B．研究方法

(a)医薬品元売業者が医薬品の品質、有効性、安全性を確保するために、どのような“品質保証の仕組み（ハードウェア）”が必要かを調査・協議し、立案する。調査・協議する内容としては、品質保証の仕組みの中で、“管理すべく可能性のある枠組み項目”を調査に基づき抽出し、その枠組み項目ごとに協議する。協議に基づき、品質保証の仕組み（品質保証システム）のガイドに採用すべく“管理項目”を提言・結果として文書化する。調査・協議した項目を以下に示す。

- 1．品質保証システムの必要性について
- 2．品質保証システムの枠組み項目の抽出
 - 2-1 品質基本方針達成のための品質保証の要求と品質保証システムを遂行するための資源
 - 2-2 信頼性保証
 - 2-3 文書管理
 - 2-4 作業員と教育・訓練
 - 2-5 バリデーション
 - 2-6 年次報告・保管試料・安定性
 - 2-7 変更管理
 - 2-8 不具合と不合格品あるいは使用上での不良品
 - 2-9 苦情対応
 - 2-10 回収・警告
 - 2-11 委受託に係わる仕組み
 - 2-12 安全性情報

(b)製造所における品質保証システムにかかわるGMP上の課題と問題点について行政と製造実務の両面から考察し、重要事項として以下の項目を抽出する。

- 1．薬事法制の体系
- 2．品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者の位置づけ
- 3．製造管理責任者の位置づけ

4. 逸脱管理
5. 変更管理
6. 製品品質の照査
7. 自己点検と内部監査
8. 教育訓練

これらの課題と問題点に対し、CGMP・EU GMP・WHO GMP・ICH Q7Aを参照しつつ研究を実施し、その結果を提言とその根拠としてまとめた。提言には関連した補足事項や反対意見も必要に応じて追記し、わが国のGMPの現状を把握できるように努めた。GMPの課題や問題点を検討するにあたり、製造所が受託製造の専門業者である場合を前提とする。

(c) 医薬品の研究開発から生産にいたる必要な情報とながれを解析するため以下の5段階に整理し、原薬、製剤及び設備構築について考察する。

- 1) 品質設計
- 2) スケールアップ、品質変動要因の検出
- 3) 技術移転
- 4) バリデーションと生産
- 5) 市販後の変更管理

(d) 品質試験業務の適切な業務のあり方、業務管理のあり方の検討作業は、下記の方法により実施した。

- 1) process mappingの作成・重要なポイントの抽出。
- 2) 重要ポイントに関するアンケートの実施し現状を把握する。
- 3) Good practiceの検討。
- 4) 現行省令に対する提言

C. 研究結果

(a) 品質システムの調査・議論より「省令」あるいは「品質保証システムガイド」の前文案として以下を提言した。

“ 医薬品製造販売業者が製造販売する人に用いる全ての医薬品に対する品質保証とは、製造販売する医薬品の品質・有効性・安全性を確保すること、および収集した副作用報告に基づく適正使用を含めた安全性情報を継続的に医療機関及び患者に提供することである。医薬品の品質保証は、

製造販売する医薬品の製造管理および品質管理はもろろんのこと出荷後の製品品質と適正使用のための情報提供を含めた総合的な事象であることから、組織全体に関わる。

医薬品製造販売業は、品質保証を達成するために必要な運用する組織、責任・権限、手順、工程並びに人的及び物的資源を統合した仕組みである品質保証システムを設ける。品質保証システムは、人に用いる全ての医薬品の品質保証を遂行するための目標を品質方針として制定し、目標達成のための管理項目とその管理方法、管理に関する手順、運用する組織と責任・権限、および運用を適正化するための人的及び物的資源を統合したものである。

品質保証システムに設ける管理項目は、「責任と権限、組織および資源に関する宣言（リスクアセスメントも含む）」、「文書管理に関する規定」、「自己点検と管理者監査に関する規定」、「製造管理に関する規定」、「品質管理に関する規定」、「教育・訓練に関する規定」、「バリデーションに関する規定」、「製造販売後の製品の安定性に関する規定」、「変更管理に関する規定」、「不合格品に関する規定」、「苦情処理に関する規定」、「回収・警告処理に関する規定」、「委受託製造に関する規定」、「製造販売後安全性管理に関する規定」、「製造・販売した製品に関わる年次報告（製造販売後の製品の安定性に関する規定）」である。”

「品質保証システム」のガイドラインに含むべき必要事項としては、システム全般規定では“品質保証システムを明文化し、運用することにより、恒常的に扱う医薬品に係わる全ての品質を管理できることを約束する”ことなどを含め「文書管理に関する規定」、「自己点検と管理者監査に関する規定」、「製造管理に関する規定」、「品質管理に関する規定」、「教育・訓練に関する規定」、「バリデーションに関する規定」、「製造販売後の製品の安定性に関する規定」、「変更管理に関する規定」、「不合格品に関する規定」、「苦情処理に関する規定」、「回収・警告処理に関する規定」、「委受託製造に

関する規定」、「製造販売後安全性管理に関する規定」、「製造・販売した製品に関わる年次報告（製造販売後の製品の安定性に関する規定）」、合計55項目を提案した。（添付分科会報告A 9-15 ページ参照）

(b)薬事法制の問題解析と製造所の品質保証の現状解析より以下の提言を行う。現状解析、問題点、提言の根拠は添付の分科会報告書Bを参照されたい。

1. 薬事法制の体系

1) 薬局等構造設備規則（S 3 6 省令第2号、改正H 6 省令第4号）の内、医薬品の製造所に係る事項をGMPに統合する。

2) GMPに関連する通知を事項ごとに統合・整理し、一連のGMP関係通知集を付属書：Annexとして管理し、その位置づけを明確化する。

2. 品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者の位置づけ

1) 品質部門は現行の試験検査に関する業務に加え、品質保証に関わる業務を実施する。

2) 出荷判定の権限を「製造管理者」から「品質部門」に変更し、出荷判定者として複数名の指定を可とする。

3) 「品質管理責任者の業務」を「品質部門の業務」とする。

3. 製造管理責任者の位置づけ

GMP省令第6条における「製造管理責任者の業務」を「製造部門の業務」とする。

4. 逸脱管理

GMPに逸脱管理に係わる事項を付け加える。

5. 変更管理

1) GMPに変更管理に係わる事項を付け加える。

製造工程および試験検査を含む、すべての変更が対象である。

2) 1)に伴い、「変更管理のガイドライン」を作成する。

6. 製品品質の照査

1) 製品品質の照査の観点から、異常に対する照査に係わる事項をGMPに付け加える。

2) 提言1に付随して、「製品品質の恒常性のための照査に関するガイドライン」を作成する。

7. 自己点検と内部監査

1) GMPの自己点検について、「製造業者の全社的な品質保証体制の中での製造所の役割を自己評価する」という観点から、「内部監査」の要素を加える。

2) 1)に伴い、「自己点検と内部監査のガイドライン」を作成する。

3) 1)に伴い、「納入業者監査を含む購買管理のガイドライン」を作成する。

8. 教育訓練

GMPの教育訓練について、「品質保証システムたるGMPの実施に必要な教育訓練」という観点から、補完と充実を図る。

(c)医薬品の有効性、有用性、安全性、安定性を決定することになる品質の設計は、前臨床段階での諸試験から得られた薬物の有効性、安全性に関する情報をもとに臨床段階で得られる製剤としての有効性、安全性、安定性等の情報を加味して行われる。概ね臨床第2相試験の段階で設計された医薬品の品質は、その後の工業化検討、臨床第3相試験等を経て製造・試験標準が設定され、各種バリデーションによる妥当性検証を受けた上で製造品質へと落とし込まれ生産が開始される。生産が開始された後からも取得される様々なデータに基づいて標準が見なおされ、必要に応じて標準の変更が行われる。この過程は以下に示す5つの段階に大別される。

1) 品質設計

商品としての医薬品の特性及び機能を設定する段階である。前臨床試験から得られた薬物の化学的・物理的特性、有効性、安全性、安定性などの諸情報をもとに、副作用の軽減、有効性の向上、流通時の安定性の確保、使用時の有用性の付与などの特性と機能を設計する。いわゆる製剤設計である。前臨床後期から臨床第2相にかけて実施さ

れる

2) スケールアップ, 品質変動要因の検出設計された品質通りの医薬品を実際に製造するために行う, いわゆる工業化研究である.

小スケールの実験をもとに設計された品質の医薬品を工業的に生産可能とするためのスケールアップ検討と安定した品質を確保するための変動要因の検出, 制御方法を確定し製造処方を決定する.

3) 技術移転

上記で設定された製造処方を実際の生産施設で実現するために必要な技術情報の受け渡しである. 従来は同一会社内の技術部門から生産部門への標準の受け渡し, 技術指導といった側面が強かった. 薬事法改正で見込まれる委受託製造の増加を踏まえた上で, 医薬品の品質を確保するためにどのような情報をどの程度技術移転すべきかが問われる.

4) バリデーションと生産

技術移転された製造処方に基づく安定した生産が可能であることを, 各種バリデーションにより検証した上で生産が開始される. バリデーションの実施主体が被移転側である生産施設であることは言うまでも無いことであるが, 対象医薬品に特有のものについては, 原則として移転側である技術部門(委託元)が責任を持つべきであろう.

5) 市販後の変更管理

医薬品の生産が開始されて市場に流通されだした以降にもたらされる様々な情報, 例えば生産時の工程管理データの解析から得られる得率向上や品質改善提案, 異常・事故の分析による工程改善提案, また流通段階から得られた苦情, 改善要望などにに基づき, 様々な種類の変更管理が行われ, 現在これらの一部は製造承認後の承認事項の一部変更, 構造設備の一部変更などの法規制の元で実施されている. 薬事法の改正を踏まえれば, 今後の変更管理のあるべき姿と法規制のあり方についての見直しが必要であり, 本研究ではそのための議論の材料をも提供した.(詳細結果は添付分科会C報告書参照)

技術移転・変更管理の議論からの省令・ガイド

ラインへの提言は以下の2点である.

* 医薬品開発から製造に至る品質保証を実現するため, “開発レポート”に相当するデータをまとめておくこと.

* 設計段階で意図した機能, 製品特性を十分に管理できる規格(承認規格+)を設定し, これを根拠をふくめ第三者に開示できるようにすること.

(d)品質管理室における典型的作業のプロセスマッピング - 各プロセスにおける重要ポイントの抽出 - の結果は以下のとおりである.

1. 試験立案
 - ・試験計画書作成, 承認システム
 - ・試験法 SOP 及び試験に関する操作全般の SOP があることの確認
 - ・試験法バリデーションデータがあることの確認
2. 検体採取
 - ・母体の均一性の確認
 - ・採取記録(採取者, 採取年月日, 採取場所等)
3. 検体の配布
 - ・検体の同定/確認
 - ・配布記録(出納, 配布者, 配布年月日等)
 - ・保存方法/場所
 - ・検体と対応する試験法 SOP の確認
4. 試験の実施
 - ・実施許可, 承認のシステム
 - ・試験法 SOP に従った操作であることの確認
 - ・試験装置/設備の適合性確認
 - ・試薬, 試液の適合性確認
 - ・標準品の管理
5. 試験データの記録・解析
 - ・生データの取り扱い, 記録/保管方法
 - ・第3者によるデータ確認システム
 - ・結果の報告システム
 - ・異常値(OOS)の取り扱い
 - ・再試験の判断
 - ・成績書の作成
6. 総合判定

- ・判定結果の報告、承認システム
- 7. 表示ラベルの管理
 - ・出納、なつ印
- 8. 参考品管理
 - ・採取記録 / 出納管理
 - ・保存条件
 - ・保存中の品質確認（安定性モニタリングシステムの設置）

品質試験室関係アンケートの回答集計及び考察（添付分科会D報告書参照）を通して、現行GMP省令について議論を行い、以下の項目について、付加あるいは強化を提案した。

「保存品・参考品の管理」の一層の具体化。

「品質試験に係る施設・設備」のあり方及び管理の明確化。

「試験品の採取」方法等の一層の具体化。

「逸脱（OOSなど）」への対処の明文化。

「（試験法の）技術移管」の対処の明文化。

「試験法の検証(バリデーション)」の明確化。

「データの保証」の担保。

「データのトレーサビリティ」の担保。

「市販後安定性」の確保。

「（試験室における）変更管理」の明文化。

「年次報告」システムの導入。

(e) アメリカの規制当局および企業の聞き取り調査では、現在のGMPはほぼ妥当なものであるとしながらも、一部で形骸化も見られ、また、業務の効率性、あるいは新技術の振興といった時代の要請には応えられないとの指摘も少なからずあった。規制当局FDAでは監視・査察の効率性を図るためリスクに基づいたのルール作り、PAT(Process Analytical Technology)を柱とする新技術の振興を含んだ21世紀型GMPの検討を始めたことの説明を受けた（添付海外出張報告書参照）。FDAは、2003年2月にはその中間報告を行ない、さらに医薬品国際調和会議(ICH)で製品GMPをとりあげるよう提案した。

D. 考察

医薬品製造販売業者が製造販売する人に用いる医薬品（および医療用具）の関わる品質保証を達成するには、製品の設計・製造施設工程の設計および原料・材料の購買から製造・品質管理・出荷までだけでなく、流通中の品質確保および医療機関・患者へサービス(苦情に対する適正回答、副作用情報の提供と服薬指導)も含め、全社的に全員が理解・共有し、遂行できる仕組みが企業には必要である。したがって、本研究の2年目からは、品質保証システムのガイドラインの各項目を医薬品製造販売業者が仕組みとして達成するための「品質保証指針の作成方法」と「分担業者の品質保証システムのあり方」について調査研究する。一方行政側にも、本研究で示したような品質保証システムの目的を省令・ガイドライン前文に記載するなどの工夫が必須であろう。

現在の日本の品質保証に関する薬事法体系は海外の法体系と比較すると、一つにまとまっていないため理解が難しい。改正薬事法下の技術的要件がまとまり次第、規制体系をわかりやすくまとめることが重要である。薬事法制の現状解析および製造実務の解析から抽出された重要事項はすべて前項の品質保証システムからの解析に含まれ、二つの調査研究結果は相互に一致している。ここで提案されたガイドラインは改正薬事法施行前にすみやかに作成する必要がある。また、薬事法制の現状解析および製造実務の解析の過程で整理された情報・論点は今後のガイドライン作成時のベースとして使用されることを期待される。

医薬品開発から製造に至る品質保証を実現するためには、開発レポートに相当するデータをまとめておくことが重要である。製品開発ファイルの移管に関して、製品開発に係る技術資料、もしくはそれに相当する資料の移管を考える必要がある。組成に関する情報(設定根拠)、製法に関する情報(設定根拠)などを文書化して移管することは必須であり、文書の移管を義務付けることも必要である。また、これらの資料は製造委託する

場合にも、必要な部分を移管する必要があると考
える。バリデーションの実施主体が被移転側であ
る生産施設であるが、対象医薬品に特有のものに
ついては、原則として移転側である技術部門（委
託元）が責任を持つべきであろう。設計段階で、
意図した機能、製品特性を十分に管理できる規格
（承認規格+）を設定し、これを第三者に開示
できるように根拠を含め文書化することが必要で
ある。品質設計が完成した段階で最終的な製品の
品質が明確になっているべきであり、これが基準
となってはじめてスケールアップや技術移転が可
能になる。これらを明示した資料が移管されるべ
きであり、製品の品質については販売会社が最終
的な責任を有する。当該製品が意図する性能（薬
効）を発揮することを保証するために必要な項目、
範囲を明確にしたものが規格であり、製品の特性
に対して必要十分な規格が設定されているか規格、
規格項目の妥当性を盛り込む必要がある。規格の
妥当性を保証するための資料は開発レポートにな
り、最終的に規格値に適合することが求められ、
科学的品質保証を実現することが出来ると考える。

品質試験に係る分野は、具体的な試験内容
が多岐にわたることから、包括的なGMPの括り
の中で、製造分野などに比較して現場の裁量に任
されてきた部分が、かなり大きいことが考えられ
る。また、実際の試験内容については、社内秘的
なものとして扱われる傾向にあり、具体的な内容
をオープンに議論する機会は、かなり少ないもの
と推測される。そのため、品質管理の方法に関し
ても、各社毎に独自の考え方で実施されている可
能性や、それが相互的・客観的な評価を得ないま
まに行われていることも考えられる。今回、アン
ケート調査を行うことによって、現場における品
質試験に係る実態が、ある程度把握出来たものと
考えられる。今後、さらに実態を解析しつつ、品
質試験業務がどのようにあることが望ましいのか
を検討して行く必要がある。また、製薬企業全体
の現状が広く認識されることは、品質管理に対す
る各企業の客観的な現状認識にも繋がることが考

えられ、その面での意義も大きい。GMP上、本
来の品質試験室の役割に照らして、重要なものが
何であるのか、また、品質試験室の管理がどのよ
うに行われるべきなのかを、出来るだけ明確にし
て、認識された問題に対応できるような有効性の
高いガイドラインやマニュアル類の整備を図る必
須がある。また、純粋に理化学的な分析試験のみ
ならず、生化学的な試験、微生物、動物、培養細
胞などを用いた試験、あるいは、工程管理的な試
験や環境試験など、様々な内容や場合に応じた
good practice を提供出来るような検討を展開し
て行く必要がある。

E. 結論

薬事法の改正、米国など海外での動きを踏
まえ、本研究結果をもとに品質保証システムの指
針を、技術面においては科学的に、運用面では有
効性・効率性を考慮し早急に整備・構築する必要
がある。今回の調査研究で開かれた議論の手法を
用いることにより、従来のGMPの枠組みを超え
た“全社的な品質への約束”、“研究開発部門のG
MPへの関与”など有意義な新しい重要点が見出
された。この二点は企業のシステムのみならず行
政のシステムにも今後おおきなインパクトを与え
るであろう。

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

- 分科会報告書 A 品質保証システムに関わる研究
- 分科会報告書 B 薬事法制とガイドライン
- 分科会報告書 C 医薬品の研究開発から生産にい
たる必要な情報とその流れ
- 分科会報告書 D 品質試験室の管理及び市販後安
定性
- 海外出張報告書

-blank page-

**厚生労働科学研究
檜山班 A グループ研究報告書
- 品質保証システムに関わる研究 -**

グループメンバー：西畑利明（リーダー：参天製薬（株））、橋本霞人（千代田化工建設（株））、今井昭生（E-ザイ（株））、柳原義彦（大阪府健康福祉部薬務課）、寺本正己（大阪府健康衛生部薬務課）、石井勇司（静岡県健康福祉部薬事審査室）、齋藤明男（群馬県保健福祉部薬務課）、坂本知昭（国立医薬品食品衛生研究所薬品部）、原芳昭（ザルトリウス（株））、西岡和幸（参天製薬（株））、檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部）

（緒言）

医薬品（および医療用具）の品質保証に関わる業務のあり方については、本邦では医薬品の製造・品質管理および出荷に関わる業務に集中していた。

一方、1980 年台から欧米の医薬品製造販売業者では Quality Management Manual（品質管理指針）や Quality Manual（品質指針）などの形で、経営者が Quality（Principle）Policy（品質[基本]方針）を宣言し、全社的に製造販売する製品の品質保証に取り組む仕組みを制定し、活動してきている。ISO9000 の品質マネジメントは全社的な品質保証のモデルになっている。このことは、ISO9000、米国の CFR21 の 800 番台および GHTF(Global Harmonization Task Force)の整合性の傾向にも現れている。

医薬品製造販売業者が製造販売する人に用いる医薬品（および医療用具）の関わる品質保証を達成するには、製品の設計・製造施設工程の設計および原料・材料の購買から製造・品質管理・出荷までだけでなく、流通中の品質確保および医療機関・患者へサービス（苦情に対する適正回答、副作用情報の提供と服薬指導）も含め、全社的に全員が理解・共有し、遂行できる仕組みが必要である。

本研究班（A グループ）は医薬品の品質保証の基本的仕組みである全社的に適応すべく品質保証システムに関わるガイドラインを立案することを目的とする。

本研究は 3 年継続研究であり、1 年目は品質保証システムのガイドラインの骨子として、「品質保証システムで扱うべく項目（品質保証システムに必要なガイドラインの項目）」について調査・研究し、項目の立案を行なう。立案する項目は ISO13485 や CFR21:Part820 の品質マネジメントの項目と協調することを主旨とする。また、品質保証システムの本質は GMP、GQP、GVP を適用範囲とし、総括製造販売責任者の活動責任にも関わる事象であるため、省令の「解説」あるいは「前文」の案を立案することを 1 年目の目的とする。

本研究の 2 年目からは、品質保証システムのガイドラインの各項目を医薬品製造販売業者が仕組みとして達成するための「品質保証指針の作成方法」と「分担業者の品質保証システムのあり方」について調査研究する。

定義：(医薬品の)品質保証：製造販売する人に医薬品(あるいは医療用具)の品質・有効性・安全性を確保すること、および収集した副作用報告に基づく適正使用を含めた安全性情報を継続的に医療機関及び患者に提供することである。

(研究調査方法)

医薬品元売業者が医薬品の品質、有効性、安全性を確保するために、どのような“品質保証の仕組み(ハードウェア-)”が必要かを調査・協議し、立案する。調査・協議する内容としては、品質保証の仕組みの中で、“管理すべく可能性のある枠組み項目”を調査に基づき抽出し、その枠組み項目ごとに協議する。協議に基づき、品質保証の仕組み(品質保証システム)のガイドに採用すべく“管理項目”を提言・結果として文書化する。

(調査・協議内容)

1. 品質保証システムの必要性について

欧米の医薬品会社は「〇〇〇 会社は顧客の期待を満たす高品質の製品を開発・供給することを責務とする医薬品会社である。顧客満足が会社の主要目的である。〇〇〇 会社から供給する製品・サービスにおいて高品質を追及することは全社的義務である」などのような品質方針を掲げ、この方針を遂行するために仕組みとしての「品質指針」(他の名前として、「品質システム指針」、「品質保証システム指針」、「品質マネジメント指針」などがある)を明文化し、運用している。

品質保証システム(品質マネジメントシステム)の制定は ISO9000、米国の CFR21 の 800 番台などでも要求しているが、その理由は製造・販売する製品のみならず消費者への情報提供を含めたサービスの品質保証を遂行するためには、経営トップの品質保証に対する約束・責任を明らかに、会社方針としての仕組み(ハードウェア-)を制定することが必要と考えられている。即ち、設定した目標を達成のためのわかり易い指針・手順とその管理方法を定めることで、確実に目標を達成できることを目的としている。品質保証システムは、企業の品質保証活動にかかわる骨子であり、“品質保証の目標”と“目標達成の戦略と戦術(組織も含め)”を明らかにしたものである。

品質保証のための目標を設定し、何を、誰が、何時、何処で、どのような理由で、どのような方法で、すべきかを明文化することで、誰が行なっても同じ成果が期待できるようにすることで、品質保証は達成できる。品質保証システムの概略を明文化することで、同じベクトルを持つことが出来る。

とを項目別に記載するに当たり、品質保証システムの緒言として記載すべきことは例えば会社の姿勢などである。

目標は“品質基本方針”として明文化することで、企業内で目標の共有化が達成できる。何故、目標が必要かといえ、個人としての価値観が多様化する中で、恒常的に同一品質の製品を供給する義務がある医薬品産業では、作業員が変わっても同一品質の製品を

製造できる環境にする必要がある。即ち、同じ目標を有することで、基本的な行動指針が定まる。このことから、品質基本方針を企業の経営トップが宣言し、明文化することが重要である。

2. 品質保証システムの枠組み項目の抽出

品質保証の仕組みとは、供給する製品の品質保証を達成するために必要な項目（管理項目も含め）を文明化し、共有化と各項目を達成するために企業内での役割を設定（組織を編成することである。

共有化した目標（品質基本方針）を達成するためには、達成すべく戦略を明確にする必要がある。戦略としては、達成すべく管理項目を系統的に設定し明文化することから始まる。系統的に設定した管理項目は、達成する方法が立案され（各論で協議し SOP化する）なければならない。設定した戦略に対して、その役割を誰がどのような管理単位で担うか、また、各役割を担う人・部署をどのような組織として編成するかの戦術を決める。

品質保証の仕組み（品質保証システム）に取り込むべく枠組み項目としては次の項目がある。1）品質基本方針達成のための品質保証の要求と品質保証システムを遂行するための資源；2）信頼性保証の仕組み；3）文書管理；4）作業員の教育・訓練；5）バリデーション；6）年次報告（安定性も含む）；7）変更管理；8）不具合と不合格品あるいは使用上での不良品；9）苦情対応；10）回収・警告；11）委受託に係わる仕組み；12）市販後調査情報（安全性も含め）

2-1 品質基本方針達成のための品質保証の要求と品質保証システムを遂行するための資源

組織編成に当っては、製造部門、品質管理・保証部門、物流部門などが考えられ、どの様に編成するかは各企業が決めることである。ただし、どのような組織にしても、経営トップが直接、各部門の運営に当らない場合は、権限と責任の委譲を明文化する必要がある。（組織運営を執行役員に委ねることを組織として明文化してある場合は、わざわざ品質システムでその明文化の必要はない。）

設定された管理項目を運用するための組織を設置することは、製品の品質を保証するための組織の役割を明確にするために必要である。経営責任者は、組織（ハード）を明確にし、その組織の執行責任者に何を委ねるかを明確にすることが必要である。その際に危機管理の観点から、執行責任者は経営責任者に最終判断をできる情報を常に Update・分析することも、責任としてある（経営責任者への情報伝達の適正化）。以上のことをまとめ、製品の品質を保証するための品質マネジメントの仕組みと、その仕組みを運用する組織（ハードウェア）をまとめて品質保証システム（品質マネジメントシステム）とする。

品質マネジメントの仕組みおよび組織は、文書化し、組織として徹底する必要がある。例えば、経営責任者は“品質基本方針”を作成し、経営者として全社員に要求する方針を明確にする。次に、経営者として、製品の品質保証を達成するための品質マネジメントの仕組みと、それを運用するための組織の執行責任者への権利と責任の譲渡を明確にする。ただし、経営責任者への情報の Update・分析が迅速に行われるように仕組みを明確にしておく必要がある。

仕組みの中で、全ての実行は記録として保存することを義務付け、万が一の時に追跡調査のために有効活用出来るようにしておく必要がある。

承認を受けた医薬品とは、臨床試験に用いた治験薬であり、その治験薬と同じ医薬品を供給するのが基本である。“同じ医薬品”の定義は、“承認された規格に合致した医薬品”とされる。

一方で、医薬品製造において多くの規格試験は破壊試験であることから、規格試験を実施されなかった製品だけが出荷されることを認識する必要がある。従って、規格試験のためにサンプリングしたものがバッチの代表であることを証明する必要がある。(バッチ内均一性)

医薬品元売業者は、恒常的に同じ有効性・安全性を有する製品を供給する義務がある。(バッチ間同等性)

以上の基本的要件を満足させるためには、製造原料・材料の規格を設定し、管理条件を設定し、各製造工程の操作条件および工程終点を設定する必要がある

医薬品は、その服用方法により設計され、“有効性と安全性を確保するために規格が設定”される。

規格の設定は、製造方法(製造原料や製造設備も含め)および安定性(類縁物質)の情報を適確に把握し(一次暫定規格の設定)、動物を用いた安全性試験での評価に基づき(二次暫定規格の設定)、二次暫定規格内の治験薬を用いて、人での臨床試験が実施される。臨床試験の結果に基づき最終規格が設定され、承認申請する。従って、規格は一度に設定されるのではなく、研究開発が進捗する毎に暫定的に適切な根拠に基づき設定され、人での安全性を確保できる状態の規格を設定した時に人での臨床試験に入ることができる。この、二次暫定規格内で、臨床試験を通じて、有効性の確保のための規格を設定し、最終規格とすることが望まれる。

品質マネジメントシステムの中には、設計としての剤形の妥当性と、研究・開発過程で設定される暫定規格(規格の項目と規格値の根拠は研究開発部門が行なう)の妥当性(根拠も含め)を評価し、承認するシステム(責任も含め)が必要である。規格の根拠と自分達が規格を設定していることの責任を明確にする

2 - 2 信頼性保証

信頼性保証活動としては、次のように分けることができる。日常的な観点から、1)日

常的に行なう点検、2) 定期的に行なう点検、および3) 臨時に行なう点検(異常事態発生時)に分けることができる。又、点検者の観点からは、4) 従事者が自らの活動を自ら行なう点検、5) 最小単位部署で行なう点検、6) 機能毎に行なう点検、7) 他機能が行なう点検、に分けることができる。以上のことは、(1)自己点検と、(2)監査(内部監査、外部監査)として大別できる。(1)は1)から6)が該当し、(2)は2)・3)・7)が該当する。

点検は、計画(手順)(Plan)存在を確認(Check)し、手順通り行われていること(Do)を確認(Check)する。この際に、異常時発生時の是正処置が立案・遂行(Action)されていることが必要である。このため、PDCAサイクルが組織として活動できる仕組みが必要である。

2 - 3 . 文書管理

文書化の基本的思想としては、「文書主義」(共有化)「証拠主義」、「変更管理」(追跡)「責任・権限・資格の明確化」があげられる。「文書主義」とは、例えば、製造に係わるいかなる作業についても手順が文書化されていることを求めるものであり、言い換えれば、文書化されていないものは、手順化されているとはみなされない。「証拠主義」とは、製造作業行為が実際に記録として残っていなければ事実として認められないことを意味する。「変更管理」とは、決められた作業手順が何の裏付けもなく、かつ手順を変える権限がない者によって無断で変更されないよう、変更の科学的根拠、変更理由、承認者、承認日などを明確にすることである。当該責任者に任命された者のみが変更を実施する権限が与えられ、資格を有さない者はその作業ができない等の規定がすべて文書化されている必要がある。

文書管理にかかわるシステムの必要性は、1) 制定すべく項目について、5W1Hを明確にするための方法を明確にすること(文書作成の手順)、2) 科学技術の進歩や環境に応じて常に最新化できるシステムになっていること、3) 必要な文書が必要な時に入手できること、4) 証拠としての有効であること、なおがあげられる。

2 - 4 . 作業員と教育・訓練

製品の品質・安全性・有効性を保証するために、その有効性を定められた方法を恒常的に実施することが必要である。定められた方法を恒常的に実施するためには、実施する方法を文書化(SOPなど)することと、SOPを実際に行うための教育・訓練が必要である。

医薬品の製造に係わる全ての作業は十分に教育・訓練を受けた資格者だけが携わる必要がある。

2 - 5 . バリデーション

恒常的に同じ品質・有効性・安全性を保有する製品を製造・供給する必要がある。そのためには、使用する製造設備がある範囲内で恒常的に同じ動作を達成できる検証、開発した製造工程が恒常性同じ品質の製品を製造できる検証、開発した試験法が再現性を確保できている検証を遂行する必要がある。

品質基本方針に従い、製品の品質・有効性・安全性確保と顧客満足を達成するために、製造および品質管理に係わる機械・機器および工程を適切にバリデーションする必要がある。本指針は適切なバリデーションを遂行することを宣言すると同時に、各工場が適切なバリデーションを遂行する業務責任を指図するものである。

2 - 6 年次報告・保管試料・安定性

製品事の製造数（ロット数）と出荷数（ロット数）と非出荷数とその理由、ならびにロット毎の苦情などを年次毎のまとめることで、傾向分析が可能になる。また、市販製品の安定性の保証をより確実にするためにはどの程度の情報が必要かを十分に考える必要はある。

一般に承認申請時には、保存条件と加速条件での安定性データを申請資料として提出している。承認申請用安定性試験用バッチの製造に用いる原料・材料は異なるバッチのものが望ましい。即ち、異なるバッチの原料・材料を用いることで、規格内での原料・材料の変動がどのように製品の安定性に影響するかを考察することが可能になる。また、プロセスバリデーションバッチ（最低3バッチ）について同様の扱いが望まれる。

承認申請時には、輸送条件における安定性試験は実施していない。実際に夏の暑い日の輸送車内（50℃近くになる）や寒冷地の冬の輸送車内（0℃近くになる）での異常環境での安定性の確認をデータで行なう。 過酷条件

医薬品は承認後、長期間製造され、製品として世の中に存在することが多い。従って、長期間の間に原料の変化（規格内での）および製造設備の変化も考えられるため、定期的に安定性試験を実施することが望まれる。（基本的には年1バッチ、ただし、製造数が少ない製品については、2年に1バッチあるいは3年に1バッチとする）

2 - 7 変更管理

承認を受けた医薬品とは、臨床試験に用いた治験薬であり、その治験薬と同じ医薬品を供給するのが基本である。

臨床試験に用いた治験薬と同じ医薬品とは、“基本的には定められた規格内の原料・材料”を用い、“同じ施設と環境の下”、“同じ設備”を使用し、“同じ操作”をすることで達成できる。ここで、“同じ”の定義は非常の難しく、まったく同じは100%不可能であるので、ある許容範囲内を持った“同じ”と定義せざるを得ない。

原料・材料の定められた規格としても、原料・材料の条件・製造方法が必ず同じといえない。この状態で規格が同じとは、すでに決められた規格項目の値が許容範囲内である

ことである。設備や製造環境が変わった時には定められた規格値だけで同じと判断することの危険が存在するため、未知の不純物の可能性を否定する科学的根拠を明らかにし、製造する製品の品質に対する影響を調査する必要がある。

“同じ施設と環境の下”とは場所（工場）や温度・湿度・空気の清浄度が変わればやはり許容範囲とその根拠が明確に出来るまでは“同じ”と判断できない。

試験方法についても同じ協議の対象となる

2 - 8 不具合と不合格品あるいは使用上での不良品

傾向分析は最終製品の規格試験値のみならず、中間製品（社内規格を設定）についても実施することが望まれる。その理由は、

- 1) 原料・材料のバッチが異なる時にどのような変化があるかの情報を入手
- 2) 同じバッチの原料・材料でも、製造方法がどのように中間製品・最終製品の規格に影響しているか
- 3) 製造工程操作状況の製品の品質への影響を確認
- 4) 製造環境およびユーティリティーの製品の品質への影響
- 5) 原料・材料の品質管理
- 6) 安定性情報の拡大（苛酷条件も含む、定期的な安定性試験）による品質管理
- 7) 傾向分析による品質管理
- 8) もしもの時に製品品質確認のためのバッチ毎の retain sample の確保

原材料の受け入れ試験、工程管理試験、最終製品の出荷試験試験において規格外（承認規格あるいは社内規格等）が発生した場合には直ちに、責任者に報告されるシステムであることが重要である。報告を受けた責任者は、不合格品の処置が決定するまで、誤って当該品が使用あるいは出荷されないことを保証する責任がある。また、許可なく当該不合格品の移動がされないように表示あるいは物理的に隔離するなどの処置が必要である。本項目では、不合格品の扱いに関する連絡・原因調査および保管管理等の責任と役割および手順等を定めておくことが必要。

2 - 9 苦情対応

高い品質と安全性・有効性を保証する製品と高い質のサービスを提供することは品質保証の要素である。そのためには販売製品に対する苦情をデータベース化し、改善のための目標を定め、改善を実行することにより製品の品質を高め、品質保証を遂行する。苦情に基づき製品品質を改善するためには苦情の定義・分類を明確にするとともに、苦情対応に係わる責任・権限を定める必要がある。苦情対応には原因究明と再発防止に係わる事項も含む。

2 - 10 回収・警告

患者および使用者に対する安全性確保は、医薬品製造販売場業者にとって最優先課題である。製品に関する事故を起こさないよう可能な限り努力すべきことは言うまでもないが、もし起こった場合には適切な対応、即ち製品出荷停止や製品回収、が非常に重要である。

製品回収は平時の苦情処理対応と異なり、緊急事態で対応する危機管理そのものである。情報・行動管理の両面にわたってその違いを理解して、事にあたらねばならない。

回収は不具合発覚後、直ちに実行すべきことである。そのためには意思決定機関を設定し、危機管理体制を整える必要がある。意思決定は会社のトップが宣言することで一丸となる。

回収の意思決定までの情報収集と分析は短期間で遂行するために、苦情対応とは異なり最優先課題として対応組織編成可能な宣言が必要である。

回収意思決定後の関係者への伝達（必要に応じてマスコミにも要請）の方法、回収の方法（担当者も含め）、問い合わせへの対応、などを設定している必要がある。

2 - 1 1 委受託に係わる仕組み

医薬品の製造工程の一部あるいは全部を他の製造業者に委託する場合、あるいは他の医薬品業者から受託する場合、委受託製造において製品不良あるいは不適切な作業や試験を招来する誤解が生じないように、委託者および受託者の製造管理および品質管理を含めた品質保証システムの管理を適切に行なうための指針を定める必要がある

1 - 1 2 安全性情報

医薬品製造販売業者は、製造販売している医薬品に係わる安全性情報の収集と解析を行い、その結果に基づき医薬品の適正使用の確保、医薬品による保健衛生上の危害若しくは拡大防止に努めなければならない

医薬品製造販売業者は安全性管理に係わる手順を制定し、明文化しなければならない

[研究結果としての提言]

1 .「省令」あるいは「品質保証システムガイド」の前文案としての提言

“ 医薬品製造販売業者が製造販売する人に用いる全ての医薬品に対する品質保証とは、製造販売する医薬品の品質・有効性・安全性を確保すること、および収集した副作用報告に基づく適正使用を含めた安全性情報を継続的に医療機関及び患者に提供することである。医薬品の品質保証は、製造販売する医薬品の製造管理および品質管理はもちろんのこと出荷後の製品品質と適正使用のための情報提供を含めた総合的な事象であることから、組織全体に関する。

医薬品製造販売業は、品質保証を達成するために必要な運用する組織、責任・権限、手順、工程並びに人的及び物的資源を統合した仕組みである品質保証システムを設ける。品質保証システムは、人に用いる全ての医薬品の品質保証を遂行するための目標を品質方針として制定し、目標達成のための管理項目とその管理方法、管理に関する手順、運用する組織と責任・権限、および運用を適正化するための人的及び物的資源を統合したものである。

品質保証システムに設ける管理項目は、「責任と権限、組織および資源に関する宣言(リスクアセスメントも含む)」、「文書管理に関する規定」、「自己点検と管理者監査に関する規定」、「製造管理に関する規定」、「品質管理に関する規定」、「教育・訓練に関する規定」、「バリデーションに関する規定」、「製造販売後の製品の安定性に関する規定」、「変更管理に関する規定」、「不合格品に関する規定」、「苦情処理に関する規定」、「回収・警告処理に関する規定」、「委受託製造に関する規定」、「製造販売後安全性管理に関する規定」、「製造・販売した製品に関わる年次報告(製造販売後の製品の安定性に関する規定)」である。“

2. 「品質保証システム」のガイドラインに含むべく必要事項の提案

品質保証システム

1. (全般) 医薬品製造販売業は、製造・販売する医薬品の品質・有効性・安全性を確保し、継続的に安全性情報を医療機関及び患者に提供するために、運用する組織、責任、手順、工程並びに人的及び物的資源を統合した仕組みである品質保証システムを明文化しなければならない。
2. (全般) 品質保証の実施とは、製造販売する医薬品に品質・有効性・安全性を保証することと、収集した副作用報告に基づく適正使用を含めた安全性情報の提供することで行なければならない。
3. (全般) 品質保証システムは、品質保証を遂行するための目標を本質(基本)方針として制定し、目標達成のための管理項目とその管理方法、管理に係わる手順、運用する組織と運用上での明確な責任・権限、および運用を適正化するための人的及び物的資源を統合したものである。医薬品製造販売業者は、品質保証システムを明文化し、運用することにより、恒常的に扱う医薬品に係わる全ての品質を管理できることを約束しなければならない。
4. (適用) 品質保証システムは、人に用いる全ての医薬品に係わる施設・設備とその管理、製造、包装、表示、保管、安全性情報提供を含めたサービスに適用する。
5. (要求) 医薬品製造販売業者の経営責任者は、品質基本方針を宣言し、全社員に製造販売する医薬品の品質保証の維持に務めるように指示しなければならない。品質基本方針は、宣誓書として明文化し、全社的に共有意識を高めることに努めなければならない。
6. (要求) 医薬品製造業者の経営責任者は、製造販売する医薬品の品質保証を遂行するために権限を委譲した総括製造販売責任者(執行責任者)を任命しなければならない。

7. (要求) 総括製造販売責任者は、医薬品製造販売業者の品質保証システムを制定・改訂し、品質保証システム運用の責任を担はなければならない。
8. (要求) 総括製造販売責任者は、品質保証に係わる目標を実際に運用するための品質システムの作成は委譲してもよいが、責任は総括製造販売責任者にあることを理解しなければならない。
9. (要求：組織) 医薬品製造販売業者は、医薬品が適切に製造・供給されることを保証するため、および収集した副作用報告に基づく適正使用を含めた安全性情報を提供するために必要な組織を設定し、維持しなければならない。組織構造は医薬品の品質に係わる技術的、管理監督的および要員の要素が管理されていることを保証しなければならない。
10. (要求：責任と権限) 医薬品製造販売業者は、品質にかかわる業務の管理監督、実行、評価をする要員の責任、権限および相互関係を規定し、品質保証に関わる業務遂行に必要な独立性と権限を明確にしなければならない。
11. (要求：資源) 医薬品製造販売業者は、品質保証を遂行するために品質保証システムの要求を遂行するための適切な資源を供給しなければならない。適切な資源には、管理監督、製造・品質管理・情報収集の実施、内部監査・外部監査を含めた評価などを適切に実行できる資格のある要員を任命することも含める。
12. (要求：管理代行) 総括製造販売責任者は、次の事項に係わる権限と責任を持つ管理監督者を文書でもって任命しなければならない。1) 品質保証システムの要求が効果的に制定され、効果的に維持されていることを確認すること、2) 管理照査の責任がある執行責任者に品質システムの遂行について報告すること、である。
13. (要求：管理者照査) 総括製造販売責任者は、定期的に品質保証システムの適正と有効性を照査しなければならない。責任遂行のためには、品質保証システムの要求を遵守していることを確認するための方法を制定しなければならない。
14. (要求：品質保証システム) 医薬品製造販売業者は、製造販売する医薬品の品質保証を達成する上での必要事項、資源、運用を含めた品質保証システムを制定しなければならない。品質保証システムは、製造・販売する医薬品の品質・有効性・安全性を確保し、継続的に安全性情報を医療機関及び患者に提供するために、運用する組織、責任、手順、工程並びに人的及び物的資源を統合した仕組みである。
15. (要求：品質保証システムとリスクアセスメント) 医薬品製造販売業者は、制定する品質保証システムを適正化するために、製品設計、製造、品質管理などに関わるプロセス開発はリスクアセスメントを実施しなければならない。
16. (要求：品質保証システム手順) 医薬品製造販売業者は、品質保証システムを適切に遂行するための手順を制定しなければならない。品質保証システムに用いられる文書の構成は品質保証システムの適切な箇所で開催されなければならない。
17. (要求：設計) 医薬品製造販売業者は、医薬品の品質、安全性、有効性を確保す

- のために重要な開発医薬品（原薬、医薬品）の開発規格の科学的妥当性の検証による各製品の品質保証の確保を実施しなければならない。
18. （要求：設計承認）医薬品製造販売業者は社内での製品の規格申請から承認までの手順を制定し、維持しなければならない。規格は任命された人（組織）が承認し、規格の承認は文書化されなければならない。
 19. （品質保証システム監査：内部、外部監査）：医薬品製造販売業者は、品質保証システム監査の手順を制定し、品質保証システムの要求事項を遵守した活動をしていることを保証し、品質保証システムの効果性を判断するための監査を実施しなければならない。1）品質保証監査は直接製品の品質保証に係わる業務に携わらない人が行なわなければならない。2）不具合事象の再監査を含めた是正活動は必要に応じて行わなければならない。3）監査報告は監査内容に責任のある管理者によって確認されなければならない。4）品質監査および再監査の日付と結果は文書化されなければならない。
 20. （信頼性保証：自己点検）医薬品製造販売業者は、作業員自らあるいは作業員が属する部署内の要員により、発生しているかもしれない不具合の早期発見のために、作業の点検手順を制定し、運用しなければならない。自己点検の手順には、不具合発見時の品質に対する不具合影響の評価と科学的妥当性、不具合処置の妥当性の確認により、製品の品質確保を目的とする制定した手順に繋がることを記載しなければならない。
 21. （信頼性保証：PDCA サイクルの遵守）医薬品製造販売業者は、指図に従い実施された内容について内部監査、外部監査、自己点検、定期管理者照査で発見した不具合に係わる調査、是正処置の状況を確認する手順を内部監査・外部監査、自己点検手順の中で手順化しなければならない。
 22. （文書管理）医薬品製造販売業者は、品質保証のための品質保証システムで要求事項の全ての文書を管理するための手順を制定し、維持しなければならない。この中には文書承認と配布に関わる事項も含まなければならない。
 23. （文書管理）医薬品製造販売業者は、品質保証システムの要求事項を満たすために立案した全ての文書を制定する前に、適切に照査する人および承認を与える人を任命しなければならない。1）文書の承認は日付、承認をする人の署名を持って文書化しなければならない、2）品質保証システムの要求事項を満たし制定された文書は使用するかあるいは必要とするかの全ての場所に存在しなければならない。
 24. （文書管理）医薬品製造販売業者は、文書変更は特に指図がない場合は初版の照査と承認を遂行した機能または組織で担当者により照査を受け、承認されなければならない。1）文書の変更は必要とする人に早急に連絡されなければならない、2）医薬品製造販売業者は、文書変更の記録を維持しなければならない、3）文書変更記録は変更の内容、変更文書の管理番号、承認署名、承認日付と変更の有効日を含まなければならない。
 25. （作業員と教育・訓練）医薬品製造販売業者は、品質保証を遂行する上で要求さ

- れる活動を正確に遂行できる必要な教育、訓練および経験を有する十分な要員を確保しなければならない
26. (作業員と教育・訓練) 医薬品製造販売業者は、教育・訓練の必要性を明確にする手順を制定し、要員が自己の責任を適切に遂行するために教育・訓練されたことを保証しなければならない。教育・訓練は文書化しなければならない。1) 教育・訓練の中には、作業員が係わる業務について不適切な遂行から発生する不具合を見つけ出すことが含まなければならない、2) ベリフィケーションやバリデーションを遂行する作業員は自己の業務機能として遭遇するかもしれない不具合に気付く訓練をされなければならない。
 27. (バリデーション) 医薬品製造販売業者は、製造・品質管理する医薬品の品質を保証するために製造・品質管理に係わる適格性評価、ベリフィケーション、バリデーションに関わるシステムを制定し、維持しなければならない。
 28. (バリデーション) 医薬品製造販売業者は、製造工程のバリデーションを実施する前に、使用する施設・設備が適格性評価(IQ、OQ、必要に応じてPQ)が実施されたことを保証しなければならない。
 29. (バリデーション) 医薬品製造販売業者は、全ての工程を設定した工程・手順に従って高度の保証を得るためにバリデーションされなければならない。バリデーションの承認日付と署名およびバリデーションされた設備を含めて、バリデーション活動はその結果を文書化しなければならない。
 30. (バリデーション) 医薬品製造販売業者は、工程・手順の要求が恒常的に満たされることを保証するためにモニターリングの手順とバリデーションされた工程の管理パラメーターを制定し、維持しなければならない。1) 医薬品業者は工程のバリデーションが資格ある作業員によって遂行されることを保証しなければならない、2) バリデーションされた工程、モニターリングと管理の方法および実施日に関して、個々工程と使用した設備を含めて文書化されなければならない。
 31. (バリデーション) 変更あるいは工程逸脱が起こった場合、医薬品業者はその工程あるいは手順を照査・評価し、必要があれば再バリデーションしなければならない。全ての活動は文書化しなければならない
 32. (年次報告・保管試料・安定性) 医薬品製造販売業者は製品毎に年間製造ロット数、出荷ロット数、非出荷ロット数と非出荷の調査、苦情内容、回収・警告文、変更、安定性などに関わる年次報告書を作成しなければならない。
 33. (年次報告・保管試料・安定性) 医薬品製造販売業者は、出荷した全ての製品の品質保証を追跡するための収去と必要時の調査に使用するために、全ての製造バッチについて適切な数の製品を保留しなければならない。保留のための適切な最小数量は、規格試験の全項目が実施出来る量の2倍数量である。
 34. (年次報告・保管試料・安定性) 医薬品製造販売業者は、承認申請時に提出した

- 安定性成績に依存するだけでなく、継続的に安定性試験を実施することで医薬品の品質保証としての安定性を保証しなければならない。製造原料・材料のバッチの違いが医薬品の安定性に影響する恐れを考慮しなければならない
35. (年次報告・保管試料・安定性) 医薬品製造販売業者は、原則として、製造工程・手順の変更を実施するにあたり、変更工程・手順で製造した製品の安定性試験を実施しなければならない
36. (年次報告・保管試料・安定性) 医薬品製造販売業者は、製造販売後の医薬品の安定性を保証するためにバッチ代表試料の保留と安定性の手順を制定し、明文化しなければならない
37. (変更管理) 医薬品製造販売業者は、全ての規格あるいは試験方法、工程あるいは操作手順の変更に係わる手順を制定し、維持しなければならない。1) 文書化も含め変更は実施される前に、変更はペリフィケーションされるか、バリデーションされなければならない、2) 変更は文書管理規則に基づき承認されなければならない。
38. (不具合と不合格品あるいは使用上での不良品) 医薬品製造販売業者は、供給する医薬品の品質、安全性、有効性を保証するためには使用する原料・材料の品質(品質管理試験値)変動、製造工程の稼働変動、製造環境・ユーティリティーの変動、中間製品・最終製品の品質管理試験値の変動を日常的に管理し、製品の品質の対する影響を評価しなければならない。
39. (不具合と不合格品あるいは使用上での不良品) 医薬品製造販売業者は、傾向分析にかかわる手順を制定し、維持しなければならない。傾向分析結果は品質保証に責任ある管理者および傾向分析の対象となった該当部門に照査を受けなければならない。必要に応じて是正計画あるいは変更提案をしなければならない。
40. (不具合と不合格品あるいは使用上での不良品) 医薬品製造販売業者は、不具合の是正と防止活動に係わる手順を制定し、維持しなければならない。手順は次のことを含まなければならない。1) 医薬品製造販売業者は、不合格と製品規格には適合しているが使用上での不良品の発生原因を同定するため全ての工程、操作、監査報告、品質管理記録、苦情、返品を分析する。必要に応じては適切な統計学的手法を用いる、2) 製品、工程および品質保証システムに係わる不具合の原因を調査する、3) 不合格品あるいは不良品と品質保証システムの問題の再発を是正・防止するために必要な活動を明らかにする、4) 是正・防止活動が製品に不利な影響を与えないことを確認するために是正・防止活動をペリフィケーションあるいはバリデーションする、5) 品質の問題を是正・防止するために必要な方法・手順の変更を取り入れ、記録する、6) 不良品あるいは不合格品に関連した情報は品質の保証の責任ある人あるいは問題は正に責任のある人に直接連絡されていることを確認する、7) 経営者照査に際しては是正・防止活動と同様に品質の問題の確認についての情報も提供する
41. (不具合と不合格品あるいは使用上での不良品) 医薬品製造販売業者は、規定さ

- れた要求に合わない製品（不合格品）を管理する手順を制定し、維持しなければならない。1）業者は不合格品の識別、文書、評価、再加工および廃棄について明確にしなければならない、2）不合格品の評価は必要な調査内容と不合格品に責任のある従業員および組織の特定を含まなければならない、3）評価および如何なる調査も文書化されなければならない。
- 42．（不具合と不合格品あるいは使用上での不良品）医薬品製造販売業者は、不合格品の廃棄・再加工に係わる照査と権限の責任を定義した手順を制定し、維持しなければならない。1）手順は照査と廃棄手順を含む、2）不合格品の廃棄は文書化されなければならない、3）文書は不合格品の使用（再加工のため）の正当性と使用を許可した人の証明を含まなければならない。
- 43．（不具合と不合格品あるいは使用上での不良品）医薬品製造販売業者は再加工の手順を制定し、維持しなければならない。その手順には再加工品が規格に適合することを保証するために、再試験と再評価を含まなければならない。製品の再加工から予測される如何なる不具合も特定することも含め、再加工および再評価の活動は製品の製造記録に文書化されなければならない。
- 44．（苦情）苦情とは、使用者が直接あるいは行政・消費者団体を經由して該当医薬品製造販売業者に製品に対する不満に係わる申し入れをすることを言う
- 45．（苦情）医薬品製造販売業者は、苦情システムとして販売した製品に対する苦情に係わる対処についての明文化した手順を制定し、運用しなければならない。
- 46．（苦情）明文化した苦情システムは、苦情システムの遂行に対する責任、苦情の評価、苦情の記録と統計的要約、および原因の調査と是正活動を含まなければならない
- 47．（苦情）苦情システムは、製品の欠陥から、使用者の嗜好の違いなど種々であるため、苦情の分類するのが望ましい
- 48．（回収・警告）医薬品製造販売業者は、患者に重篤な障害を与える可能性を含め製品の重度な欠陥を発見した場合は警告発行、回収開始、当局へ報告をすべき事象であるかを決める必要がある。
- 49．（回収・警告）警告発行・回収開始の活動は早期に且つ範囲設定を決定しなければならない。警告書発行や回収責任者として任命された人は警告発行あるいは回収に係わる事象とそれに続く実行計画を立案し、調整しなければならない。
- 50．（回収・警告）警告発行および回収を立案し、承認し、宣言する手順は制定しなければならない。
- 51．（委受託）医薬品製造販売業者は、医薬品の製造を他社に委託し、販売する全ての医薬品についても、品質保証システムを適用しなければならない
- 52．（委受託）医薬品製造の委受託契約に際しては、委託会社と受託会社の品質保証システムと相互補完のために品質保証に係わる協定を締結することが望ましい
- 53．（委受託）医薬品製造販売業者は、委受託製造医薬品に係わる品質保証の手順を

制定し、明文化しなければならない

5 4 . (製造販売後安全性管理) 医薬品製造販売業者は、製造販売している医薬品に係わる安全性情報の収集と解析を行い、その結果に基づき医薬品の適正使用の確保、医薬品による保健衛生上の危害若しくは拡大防止に努めなければならない

5 5 . (製造販売後安全性管理) 医薬品製造販売業者は安全性管理に係わる手順を制定し、明文化しなければならない

引用文献

1) Code of Federal Regulation 21 (CFR21) Part 820: Quality System Regulation FDA, U.S.A. (1996)

2) ISO 13485: Quality systems (1996).

3) K. A. Trautman, "The FDA and Worldwide Quality System Requirements guidebook for Medical Devices", 1997 by ASQ Quality Press.

1 年目（本年度）活動内容と 2 年目の活動予定

- 1) 本研究は 3 年継続研究であり、1 年目は品質保証システムのガイドラインの骨子として、品質保証システムで扱うべく項目（品質保証システムに必要なガイドラインの項目）」について調査・研究し、項目の立案を行なう。立案する項目は ISO13485 や CFR21:Part820 の品質マネジメントの項目と協調することを主旨とする。また、品質保証システムの本質は GMP、GQP、GVP を適用範囲とし、総括製造販売責任者の活動責任にも関わる事象であるため、省令の「解説」あるいは「前文」の案を立案することを 1 年目の目的とする。
- 2) 2 年目につきましては、1 年目の研究成果である品質保証システムのガイドライン項目に基づきの医薬品製造販売業者が仕組みとして達成するための「品質保証指針の作成方法」と「分担業者の品質保証システムのあり方」について調査研究する。

厚生労働科学研究
「医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究」
主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 檜山行雄
平成 14 年度

薬事法制とガイドライン（B 班）研究報告書

GMP への提言

研究班（B 班）メンバー

座長 小山靖人（藤沢薬品、現日本イーライリリー）
伊井義則（小野薬品） 石井勇司（静岡県庁）
香川一浩（東京都庁） 片山博仁（藤沢薬品）
紀井良明（メルシャン） 小林弘兵衛（塩野義製薬）
寺本正己（大阪府庁） 道野浩志（田辺製薬）
原 芳明（ザルトリウス） 松寺栄一（大日本製薬）
山田博忠（住友製薬） 柳原義彦（大阪府庁）
和田征夫（田辺製薬）

緒言

厚生労働科学研究「医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究」の目的は、わが国の医薬品企業における品質保証システムのあるべき姿を構築することにある。

初年度にあたる今年度は改正薬事法の施行を前提に、現在の GMP の課題を取り込み、欧米との相互 GMP 査察にも耐えうる GMP を提言することを目標として、品質保証の原理原則にもとづいた研究を実施した。研究にあたって、個別専門分野ごとに次の 4 班が編制された。

- A 班：品質保証システム
- B 班：薬事法制とガイドライン（当班）
- C 班：技術移管
- D 班：試験室管理

当班では製造所における品質保証システムにかかわる GMP 上の課題と問題点について行政と製造実務の両面から考察し、重要事項として以下の項目を抽出した。

1. 薬事法制の体系
2. 品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者の位置づけ
3. 製造管理責任者の位置づけ
4. 逸脱管理
5. 変更管理
6. 製品品質の照査
7. 自己点検と内部監査
8. 教育訓練

これらの課題と問題点に対し、CGMP・EU GMP・WHO GMP・ICH Q7A を参照しつつ研究を実施し、その結果を提言とその根拠としてまとめた。提言には関連した補足事項や反対意見も必要に応じて追記し、わが国の GMP の現状を把握できるように努めた。

他班（A 班）では、医薬品の開発から製造・出荷及び市販後対策に至る全社的な品質保証システムのあるべき姿を研究対象としており、いわばこの総論に対して当班の研究は製造所を対象とした各論と位置づけることができる。

改正薬事法では製造販売業者と製造所の関係として、概略次の 3 つのビジネスモデルが考えられる。

製造所が製造販売業者社内の一部門である場合

製造所が製造販売業者の分社である場合

製造所が製造販売業者と経営上の関係がない受託製造専門業者である場合

GMPの課題や問題点を検討するにあたり、どのようなモデルを選択するかということで視点が異なる場合がある。このため、当班では製造所が受託製造の専門業者である場合()を前提とした。これは製造所の品質保証システムを考察する際、製造販売業者である同一会社の本社部門や親会社の管理に依存しない、自立した品質保証システムの構築が基本であるべきと考えたからである。

また、改正薬事法では最終的な製造責任が製造販売業者にあることから、品質保証に関して製造販売業者から製造所への一方向の管理が強調される側面がある。しかし、モデルのケースでは品質保証の考え方が製造販売業者と製造所とで異なる場合も考えられ、製造所には自立した品質保証システムが必要である所以である。

本提言が、将来の省令の改正やガイドラインの作成、あるいは企業における自主的な活動に貢献できることを期待する。

1. 薬事法制の体系

1 - 1. 提言の主旨

提言 1

薬局等構造設備規則（S 3 6 省令第 2 号、改正 H 6 省令第 4 号）の内、医薬品の製造所に係わる事項を G M P に統合する。

提言 2

G M P に関連する通知を事項ごとに統合・整理し、一連の G M P 関係通知集（付属書：Annex）として管理し、その位置づけを明確化する。

- ・ あわせて、日局参考情報中、G M P の運用に関する事項についても、付属書の一部と見なされることを示す。
- ・ 今後、新たに発出される G M P 関係通知についても、付属書の追加・改訂として取り扱うことが望まれる。

現行の通知等の整理を試みると、次の通りとなる。

付属書 1 . 日局 1 4 参考情報の内、無菌製剤の製造に関する次の項目

- 5 . 最終滅菌医薬品の無菌性保証
- 6 . 最終滅菌法及び滅菌指標体
- 1 0 . 培地充てん試験法
- 1 1 . 微生物殺滅法
- 1 6 . 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法

付属書 2 . 生物学的製剤等 G M P （ H 9 薬発第 5 0 6 号、 H 9 薬監第 7 3 号 ）

付属書 3 . 治験薬 G M P （ H 9 薬発第 4 8 0 号 ）

付属書 4 . 原薬 G M P のガイドライン（ H 1 3 医薬発第 1 2 0 0 号 ）

付属書 5 . バリデーション基準（ H 7 薬発第 1 5 8 号 ）

付属書 6 . Q & A 等、各種 GMP 関連の通知集

1 - 2 . 現状

現行 GMP においては GMP の運用に係わる各種の通知や GMP 関連の事項を含む日局と、GMP との関係が明確でないことが GMP の理解を困難にしていると考えられる。このため、GMP 省令に係わる通知類を体系的に把握しようにも、数多い通知から適切に GMP 省令関連文書を選択することすら容易でない。

表 1 (p.7) に GMP 省令関連の通知等の一覧表を添付した。表 1 では当該の通知等が参照する上位または並置の省令・通知などを示し、また重要項目については海外の GMP における取扱い (記載場所) も示した。

1 - 3 . 課題と問題点

特に重要な GMP 関連文書について問題点を要約する。

1) 薬局等構造設備規則 (S 3 6 省令第 2 号、改正 H 6 省令第 4 号)

当規則は GMP 省令と同じく薬事法が上位文書であり、法的な位置づけでは GMP 省令に含まれない。構造設備に関する法的要件は GMP の重要な項目であることから、CGMP, EU GMP, WHO GMP, ICH Q7A とともに本文中に構造設備に係わる記述を含む。従って、この観点で見れば、GMP 省令はハード面を欠いたものと誤解される恐れがある。

2) 日局 1 4 (2001) 参考情報

日局参考情報には、「培地充てん試験法」と「無菌医薬品製造区域の微生物評価試験」等の GMP 関連事項が収載されている。いずれも無菌製剤 (および無菌原薬) の製造に関するもので、無菌性保証という製剤特性上の要件を充足させるために、一般製剤の GMP に付け加える形で運用されるべきものである。

しかしながら、日局は薬事法 4 1 条に基づく告示であり、GMP 省令との関係は明示されていない。

他方、これら無菌製剤の製造に関する GMP 要件について、CGMP ではガイドラインに、EU GMP と WHO GMP では付則 (Annex) に記載され、GMP との関係が明確に理解される (表 2、p.7)。

3) 生物学的製剤等 GMP (H9 薬発第 506 号、H9 薬監第 73 号)

生物学的製剤等に関する記述は GMP 省令本文・薬局等構造設備規則・生物学的製剤等 GMP に分散しているためその意図が充分徹底されないおそれがある。

海外では、CGMP と ICH Q7A では本文中、EU GMP と WHO GMP では付則 (Annex) に記載されている。

4) 治験薬 GMP (H9 薬発第 480 号)

治験薬 GMP は GCP 省令 (H9 省令第 28 号) 第 17 条に関連して制定され、GCP 省令を補完するものとされている。治験薬 GMP では GCP 省令との関連で、治験依頼者と治験薬品質管理者のラインが開発品の品目ごとに責任を負う体制となっており、その法的な意図は明確である。

しかし、GMP は製造行為に関するものであり、治験薬といえども GMP は原則市販薬と同じ範疇で扱われねばならないものと考えられる。特に、臨床後期 (Phase III) の治験薬と商業生産される市販薬における製造品質の同一性確保は製剤開発 (技術移管) の核心であり、その意味でも治験薬 GMP と市販薬を対象とする GMP 省令との法的な関連を明確にすることが必要と考えられる。

治験薬の GMP は EU GMP と WHO GMP では GMP の付則 (Annex) に記載されており、治験原薬については ICH Q7A 本文に記述がある。一方、CGMP では特に治験薬 GMP に特定した記述は見あたらないが、GMP の考え方として市販薬と治験薬は原則区別されないものといわれている。海外では治験薬 GMP が GCP を上位文書とする体系は採られていない。

1 - 4 . 提言とその根拠等

1) GMP の体制的な運用を容易にするため、現在通知や日局に分散している重要事項を GMP の付属書として整理・集約する。

即ち、法的な承認要件である GMP 省令に対して、GMP の運用通知や日局参考情報をガイドラインあるいは技術情報として体系的に示すことになる。

付属書を GMP 本文に添付する方法は EU GMP や WHO GMP で採用されている方式である。

2) 薬局等構造設備規則は GMP ハードの要件であり、GMP 本文に統合する。

3) 今後、新たに発行される GMP 関連の通知は、通知ごとに付属書の追加・改訂として取り扱うことを明確化する。

表1 GMP省令関連の通知一覧表(1/2)

No.	タイトル	日付	通知番号
1	薬局等構造設備規則	S36.2.1 改正 H6.1.27	省令第2号 省令第4号
2	GMPの運用について - その1(「標準的仕込量及びその根拠」の取扱いについて)	S56.4.22	薬監第21号
3	GMPの運用について - その2(試験検査の一部省略及び医薬品製造管理者等の業務の代行について)	S56.4.28	薬監第23号
4	GMPの運用について - その3(他の医薬品製造所で実施された試験検査成績の利用について)	S59.3.19	薬監第22号
5	GMPの運用について - その4(医薬品の製造原料の受入試験の省略について)	H3.7.26	薬監第54号
6	コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドラインについて	H4.2.21	薬監第11号
7	医薬品GMP適合性評価基準の運用等について	H6.6.10	薬監第35号
8	バリデーション基準について	H7.3.1	薬発第158号
9	バリデーション基準に対するQ&Aについて	H7.11.7	薬監第85号
10	「医薬品の製造管理及び品質管理規則に関するQ&A」及び「薬局等構造設備規則に関するQ&A」について	H8.6.14	薬監第42号
11	治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬GMP)について	H9.3.31	薬発第480号
12	「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準」及び「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」(生物学的製剤等GMP)について	H9.4.1	薬発第506号
13	「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準」及び「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」(生物学的製剤等GMP)の運用について	H9.5.20	薬監第73号
14	医薬品並びに医療用具の製造管理及び品質管理に関する記録の磁気媒体等による保存について	H9.7.18	医薬監第14号
15	医薬品の製造管理及び品質管理規則の一部を改正する省令の施行について	H9.9.29	医薬発第200号
16	原薬GMPのガイドラインについて	H13.11.2	医薬発第1200号
17	原薬GMPのガイドラインに関するQ&Aについて	H13.11.2	監指・麻対課事務連絡

表1 GMP省令関連の通知一覧表(2/2)

No.	参照される省令・通知など	CGMP (CFR)	EU GMP	WHO GMP	ICH Q7A
1	薬事法	本文	本文	本文	本文
2	旧GMP省令(H6省令第3号), H6薬発第333号*	-	-	-	-
3	なし	-	-	-	-
4	旧GMP省令(S55省令第31号)	-	-	-	-
5	旧GMP省令, H6薬発第333号*	-	-	-	-
6	H6薬発第333号*	(本文)	Annex 11	なし	本文
7	旧GMP省令, H10医薬監第36号	-	-	-	-
8	旧GMP省令	なし	なし	Annex 6	本文
9	バリデーション基準(H7薬発第158号)	-	-	-	-
10	旧GMP省令, 薬局等構造設備規則(H6省令第4号)	-	-	-	-
11	GCP省令(H9省令第28号)	特記せず	Annex 13	Annex 7	本文
12	旧GMP省令, 薬局等構造設備規則(S36省令第2号)	本文	Annex 2,14	Annex 1	本文
13	生物学的製剤等GMP(H9薬発第506号)	(Part600-680)			
14		本文	本文	本文	本文
15	旧GMP省令, 生物学的製剤等GMP	-	-	-	-
16	GMP省令(H11省令第16号), 医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則(H11省令第62号), 薬局等構造設備規則(S36省令第2号)	Q7Aを参照	本文	本文	当該文書
17		-	-	-	-

* H6薬発第333号は旧GMP省令を参照。

表2 無菌製剤関連のJP参考情報

JP参考情報(JP14, 2001)	CGMP (CFR)	EU GMP	WHO GMP	ICH Q7A
#5 最終滅菌医薬品の無菌性保証	Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, 1987 Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, Draft, 2002	Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products, 1996	Annex 6. Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products, 2002	無菌原薬は対象外
#6 最終滅菌法及び滅菌指標体				
#10 培地充てん試験法				
#11 微生物殺滅法				
#16 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験				

2 . 品質部門の役割と製造管理者・品質管理責任者の位置づけ

2 - 1 . 提言の主旨

提言 1

品質部門は現行の試験検査に関する業務に加え、品質保証に関わる業務を実施する。

・製造所品質部門における品質保証に関する主な業務は次のようにまとめられる。

- 製造販売業者への出荷判定
- 自社 GMP システムの維持と管理（自己点検を含む）
- 原材料の受入判定
- 製造手順・試験手順の承認
- ロットごとの製造記録・試験記録の照査
- 逸脱・変更対応の承認
- バリデーション計画及び報告の承認
- 苦情・回収の対応
- 教育訓練
- 技術移管・変更管理など、製造販売業者と製造所との連携システムの維持と管理

提言 2

出荷判定の権限を「製造管理者」から「品質部門」に変更し、出荷判定者として複数名の指定を可とする。

提言 3

「品質管理責任者の業務」を「品質部門の業務」とする。

2 - 2 . 現状と課題・問題点

- 1) 現行省令では品質部門の業務として、品質管理責任者が主として試験検査を実施し結果を判定すると共に、その結果を製造管理者及び製造管理責任者に対して文書により報告することが規定されているのみである。従って、品質部門の業務が試験検査に

限定されているように理解される恐れがある。

製造所としての品質保証を考えた場合、品質部門は自部門の試験検査業務をチェックするのみならず、製造部門から独立した立場で製造部門をチェックし、かつ製造所全体のGMPシステムの維持と管理をなすべきであることを明確にする必要がある。尚、試験検査業務以外のこうした業務をここでは品質保証業務と称する。

また、品質部門の担うべき業務をこのように規定すると、現行省令における品質管理責任者の役割についても見直す必要がある。

- 2) 製造管理者の出荷判定に関し、品質管理の結果を評価するとの記述、及び品質管理責任者が試験検査を実施し結果を判定するとの現行省令の記述から、品質管理責任者からの試験判定結果の報告のみが製造管理者の出荷判定の根拠となるような印象を与える。

言うまでもなく、出荷判定時の評価項目には、製造条件、工程試験の結果、逸脱の管理等の製造（包装を含む）に関連する文書類の照査、最終製品規格との適合性、および最終包装形態試験等の関連項目が含まれる。大規模製造所等では他品目の製品に対して、製造管理者のみがこうした出荷判定のすべてを実施することが業務容量の点で困難な場合も考えられ、また、出荷判定者を1名に限定する必要もないと考えられる。製造所個別の状況に対応して適切な出荷判定が可能となる体制が必要である。

2 - 3 . 提言とその根拠等

1) 提言 1

品質保証にかかわる業務は提言の主旨の項で示した通りである。

改正薬事法では製造販売業者の品質保証業務の重要性がよく議論されているが、製造所における品質保証業務の重要性もそれに劣らない。特に、製造販売業者と製造所、両者の品質保証業務の担当が連携して品質保証のパイプラインを作ることにより、はじめて製造販売業者・製造所トータルの責任体制が構築できると考えられる。

品質部門が行う品質保証業務は、製造所全体の業務体系の中では自部門の試験検査業務、ならびに製造部門の業務の上位に位置づけられる。

2) 提言 2

出荷判定の権限を製造管理者から除き、品質部門に置くことで、出荷判定を製造所の状況に応じた（複数の）実務責任者が行えるフレキシブルな責任体制を可能とする。

製造管理者は製造と品質を統括する Supervisor 的な役割を担う。製造管理者から出荷判定の権限を除いたため、製造管理者は製造所個別の状況に応じて任命できることになる。例えば、品質部門の長、品質保証組織の長、品質部門長のスタッフ、あるいは工場長、等々。

3) 提言 3

現行 GMP 省令では“品質管理に係る部門の責任者として品質管理責任者を置かなければならない”とされている。従って、品質管理責任者 = 品質部門の長、と見なされる。かつ、品質管理責任者の主な業務は試験検査の実施とその結果報告に集約されている。

しかし、品質部門に品質保証機能を追加したことにより、現行の品質管理責任者の業務と品質部門の長の業務に乖離が生ずることになる。従って、品質部門の新たな概念と GMP 省令の整合を図るため、省令第 8 条における「品質管理責任者の業務」を「品質部門の業務」とする。

- 4) 最終の出荷判定者の規定については、各国 GMP により以下のように異なる。
尚、海外 GMP における品質部門に関する規定の対照表を表 3 (p.11) に示した。

有資格者 (EU GMP、日本)
判定者の特定 (ICH Q7A)
品質部門 (CGMP、EU GMP、ICH Q7A)

2 - 4 . 付言 提言に対する反対意見 / GMP 3 役の意義

製造管理者と品質管理責任者および製造管理責任者は GMP 3 役と通称される。本提言では GMP 3 役のうち、製造管理者については権限の縮小、品質および製造管理責任者についてはそれらの責任の品質および製造部門への移管を勧奨している (製造管理責任者の位置づけは次項で論じる)。

現行 GMP 省令では GMP 3 役が法的要件であることから、十分に責任を負える役職・人材を GMP 3 役に充てている製造所も少なくなく、品質マネジメントの観点では品質保証上の要職に法的要件たる 3 役を置く重要性は大きい。

他方、法的要件であるが故にこれらの役職者が高い責任感を有することも多い。

製造管理者の権限を縮小し、品質および製造管理責任者をなくすことによって、製造にかかわる GMP のレベルが低下しないよう、個々の製造所 (企業) はそれぞれに応じた品質保証体制を構築する責任がある。

表3 品質部門（出荷判定）に関する規定の比較

ICH Q7A	EU GMP	CGMP	WHO GMP	GMP 省令
2.品質マネジメント 2.1 原則	第1章 品質マネジメント 品質管理(QC)	211.22 品質管理部門の責務	3.品質管理	品質管理
2.13 品質部門は製造部門から独立し、品質保証(QA)及び品質管理(QC)の責任を果たすこと。なお、品質部門は、組織の規模及び構成により、別々のQA部門及びQC部門の形態をとる場合があり、また、個人又はグループの形態をとる場合がある。	1.4 製品が販売許可の要件に適合したものであることを有資格者が証明する前に、製品バッチを販売または供給用として出荷してはならない。	(a)全ての原料、容器、栓、中間製品、包装材料、表示材料及び製品の適否を行う責務と権限を有し、更にエラーが発生していないことが、又はエラーが発生していたとしても、それらが十分調査されていたことを保証するため、製造記録を照査する権限を有する品質管理部門を設置しなければならない。	3.1(抜粋) 品質管理はGMPの中の・・・出荷承認のシステムが関係する。品質管理は試験検査室での作業に限られるものではなく、製品の品質に係わるすべての判断に関与していなければならない。	出荷判定につき製造記録関連の照査につき具体的な記載なし
2.14 中間体・原薬の出荷判定者を特定すること。		(b)原料、容器、栓、包装材料、中間製品及び製品の試験と適(又は不適)判定のための適切な試験施設については、品質管理部門で使用できるようになっていなければならない。 (c)品質管理部門は、製品の本質(identity)、力価、品質及び純度に影響を及ぼす全ての手順又は規格の認否に関する責務を有していなければならない。	3.2(抜粋) 品質管理部門は製造部門から独立していることが肝要である。品質管理部門は他の部門からも独立しており、適切な資格と経験を有し、責任者の監督下にあり、1つ以上の試験室を利用できるようになっていなければならない。 品質管理の基本要件(抜粋) a)・・・また、適宜GMPの目的に叶っていることを確認するための環境条件のモニタリングに関し、適切な施設、教育訓練を受けた従業員および承認時の手順書を配置しなければならない。 f)・・・製品の評価にあたっては、関連する製造文書のチェック、定められた手順からの逸脱についての評価が行われていなければならない。	
		(d)品質管理部門に適用される責務と手順は、文書化しておく必要があり、そのような文書化された手順を遵守しなければならない。	3.4 最終製品の評価には、製造条件、工程内検査の結果、製造(包装を含む)文書、最終製品の規格適合性および最終包装の検査等すべての関連項目が含まれていること	
2.2 品質部門の責任	第2章 従業員 キーパーソン	211.192 製造記録の照査(抜粋)		
2.22 独立した品質部門の主要な責任は委任しないこと。その責任は文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。 (抜粋) 1. 全ての原薬の出荷判定。 3.原薬を出荷配送する前に、該当するロットの重要工程に係る全ての製造指図・記録及び試験室管理記録を照査すること。 4.重大な逸脱が、調査し、解決されていることを確認すること。	2.6 品質管理部門の長の責任 バッチ記録を評価するすべての必要な試験が確実に実施されていることを確認する 2.7 生産及び品質部門の長の共有または共同の責任 製造環境のモニターと管理	包装作業及び表示作業に関する記録を含む全ての製品の製造及び管理に関する記録については、品質管理部門が照査及び承認して、バッチの出荷許可又は出荷配送に先立ち、全て設定され、承認された手順書に従っているかどうかを決定しなければならない。説明されていない差異(マスターバッチに設定された最大及び最小の理論収率から逸脱するものを含め)又はあるバッチが、そのバッチに使用した原料のいずれかが規格不適合であれば、そのバッチが既に出荷配送されていようとなかろうと、徹底的に調査しなければならない。		
6.文書化及び記録 6.7 ロット製造指図・記録の照査	第6章 品質管理 一般事項			
6.71 重要工程についてのロットの製造指図・記録及び試験室管理記録は、当該ロットの使用又は出荷の前に品質部門により照査し、承認されていること。なお、重要でない工程の製造指図・記録及び試験室管理記録については、品質部門により承認された手順に従い、資格のある製造部門の者又はそれ以外の部署の者により照査する場合がある。	6.3 最終製品の評価検討は、製造条件、工程試験の結果、製造(包装を含む)に関連する文書類の照査、最終製品規格との適合性、および最終包装形態試験等すべての関連要因に及ぶ。			
6.72 全ての逸脱、原因調査及び規格外試験結果報告書については、ロットが出荷される前に、ロット記録の一部として照査すること。				
8.製造及び工程内管理 8.3 工程内検体採取及び管理				
8.32 重要な工程内管理(及び重要工程のモニタリング)に係わる事項については、管理事項及び管理方法を含め、文書化し、品質部門による承認を受けること。				

3．製造管理責任者の位置づけ

3 - 1．提言の主旨

提言

GMP 省令第 6 条における「製造管理責任者の業務」を「製造部門の業務」とする。

3 - 2．現状

現行 GMP 省令では“製造管理に係る部門の責任者として製造管理責任者を置かなければならない”とされている。従って、製造管理責任者 = 製造部門（または製造ライン）の長、と見なされ、この者が省令に掲げられた業務を自ら行い、または業務の内容に応じてあらかじめ指定した者にそれを行わせる（第 6 条）。

3 - 3．課題と問題点

大規模な製造所では部門（ライン）の長が GMP 省令で製造管理責任者の業務として定めるすべての事項について責任を持って把握することが困難な場合がある。また、複数のラインに複数の製造管理責任者を任命するケースでは、製造所内の構造設備や製造支援システムの管理範囲に重複が生じ、責任範囲が不明瞭となる可能性がある。

一方、組織運営上の都合から製造管理責任者には名目的に職制上の下級者が任命され、本来期待される権限と責任を実際には果たせない場合もあると思われる。

このような事例は、製造管理責任者が法的要件であるにもかかわらず、製造管理責任者である製造部門の長または製造ラインの長が、その責任要件を果たせないという現実のあることを示している。

3 - 4．提言とその根拠等

製造管理責任者にかかわる前項の問題を解消するためには、製造管理責任者を置かず、製造部門の長が製造の責任をとる体制とした方が良いと考えられる。この場合、現在製造管理責任者個人の責任とされる業務は製造部門の組織で対応することが可能となり、製造所はその個別の事情に応じた責任体制をフレキシブルに構築できることになる。

GMP 省令で製造管理責任者の業務とされるものは次の 4 項に要約される。

- 1) 製造管理
- 2) 製造衛生管理
- 3) 保管管理
- 4) 構造設備管理

このうち、「1) 製造管理」は、製造指図書の発行とそれに従う医薬品の製造及びロット管理に集約される。特に製造指図書原簿 (Master manufacturing instruction) の承認とロットごとに製造指図書を発行する責任の所在が製造部門の責任体制を考える上でポイントである。GMP 省令では (ロットごとの) 製造指図書の発行は製造管理責任者の業務とされており、少なくともこの業務は製造管理責任者自らが行うべきであり、下位の者に権限委譲できない業務として運用されている。

尚、製造指図書原簿の最終的な承認は品質部門の長が行うべきことと考えるが、本項では製造部門内の責任を議論の対象としている。

当提言に従い、製造所の採りうる責任体制の事例を添付の図 (p.14) に示した。

事例 1 は、部門長が製造指図書原簿を承認し、かつ製造指図書を発行して業務のすべてに責任を負う例であり、ここでの部門長は GMP 省令における製造管理責任者に対応する。

事例 2 では、部門長は製造指図書原簿の承認を行うが、ロットごとの製造指図書については責任業務を下位の責任者に権限委譲し、製造管理担当の責任者が発行する。この形態は現行 GMP 省令では実施できない体制である。

このように、製造所の事情に応じた責任体制のフレキシブルな構築が可能となることが、当提言の特長である。

尚、以下のように海外の GMP ではいずれも製造は製造部門の長が責任を取る体制となっており、製造管理責任者に対応する役職の規定はない。

CGMP:

211.100 該当する組織部門が、いかなる変更も含めたこれら (生産及び工程管理) に関する文書化された手順を立案し、照査し、承認しなければならない。

EU GMP:

2.5 製造部門の長は通常次のような責任を有する (製造指図書の承認など)。

2.7 製造部門および品質管理部門の長は品質に関する責任を分担し、またある部分については共同の責任を負う。

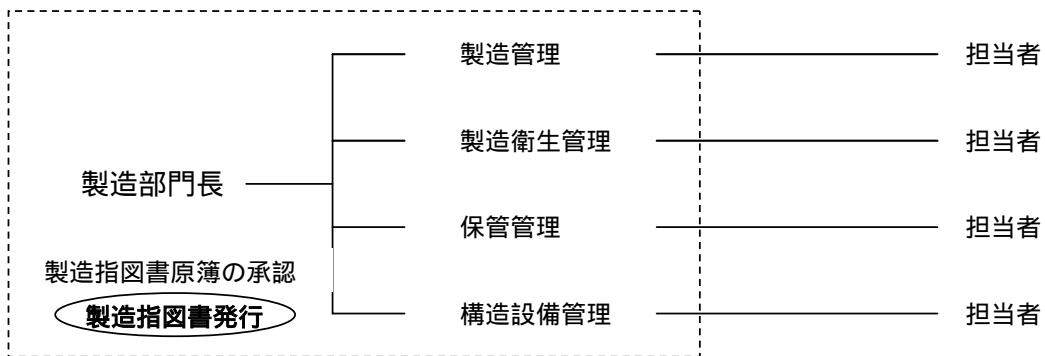
WHO GMP:

10.8 製造部門および品質管理部門の長は品質に関する責任を分担し、またある部分については共同の責任を負う。

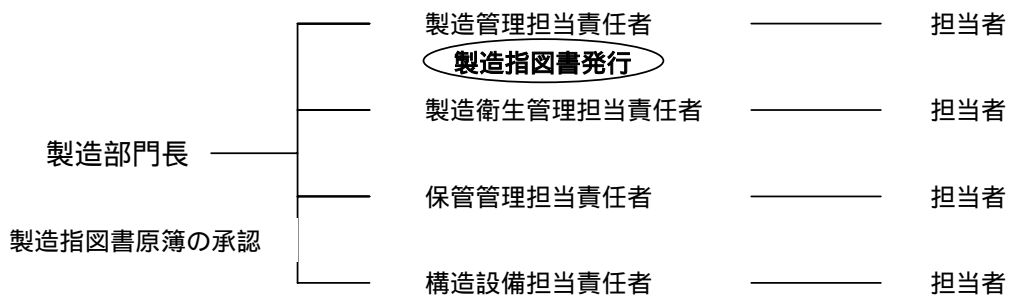
10.9 製造部門の長は通常次のような責任を有する（製造指図書の承認など）

ICH Q7A:

2.3 製造部門の責任は、文書化され、かつ、以下の事項（製造指図書の発行など）を含むこと。



事例 1 （製造部門長は現行 GMP 省令の製造管理責任者に相当）



事例 2 （現行 GMP 省令の製造管理責任者の任務を各担当責任者が分担）

図 製造部門の責任体制

4 . 逸脱管理

4 - 1 . 提言の主旨

提言

GMP に逸脱管理に係わる事項を付け加える。

4 - 2 . 現状

GMP 省令には、逸脱処理に関する規定はない。

4 - 3 . 課題と問題点

製品品質に対して悪影響を及ぼす恐れがある逸脱処理が、GMP 省令に規定されておらず、製薬会社の自主基準(自主基準にもなっていない場合もあると考える)となっている。また、逸脱に対する認識が低く、その逸脱行為 / 結果に対して適正な評価がなされていない場合も少なくないと考ええる。

4 - 4 . 提言とその根拠等

逸脱は、製品品質に対して悪影響を及ぼす恐れがあるため、医薬品品質の確保の観点から、逸脱処理に対する管理システムが必要である。また、反面、逸脱は、製品品質や GMP 管理体制の改善へと繋がる糸口になる可能性があるため、改善への糸口確保の観点からも逸脱処理は必要不可欠と考える。

提言の詳細：

逸脱とは、定められた手順、基準から乖離したことを意味する。

逸脱が発生した場合は、全ての逸脱を記録すること。

製品品質への影響を完全に否定できない逸脱に関しては、製品が出荷される前までに、品質部門が製品品質への影響を評価し、その結論を出すこと。

逸脱に対する原因追及が必要な場合は、その逸脱に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

逸脱に関する全ての記録は、品質部門の照査を受けること。

逸脱は、異常が発生していること(又は、異常が発生している可能性があること)を意

味しており、逸脱は製品品質へ影響を及ぼす可能性がある。したがって、逸脱に関する規定を設けて、不良医薬品を一切出荷させないシステムが必要である。更に、逸脱の原因追求の結果、変更が必要な場合は、速やかに変更を行うことが必要である。

一方の側面として、逸脱は、製品品質やGMP管理体制の改善へと繋がる糸口になる可能性があるため、発生した全ての逸脱（逸脱の軽重・種類に拘らず）については記録（少なくとも、どのような逸脱を行ったかの記録）すべきと考える。また、逸脱が重大かどうかは、作業レベルでは判断がつかない場合があるため、責任者へ逸脱があったことを確実に報告するためにも、全ての逸脱は記録すべきと考える。

表 4（p.19）に逸脱に係わる海外 GMP の比較を示した。

5 . 変更管理

5 - 1 . 提言の主旨

提言 1

GMP に変更管理に係わる事項を付け加える。
製造工程および試験検査を含む、すべての変更が対象である。

提言 2

提言 1 に伴い、「変更管理のガイドライン」を作成する。

5 - 2 . 現状

GMP 省令には、変更管理に関する規定はない。

5 - 3 . 課題と問題点

製品品質に対して悪影響を及ぼす恐れがある変更管理が、GMP 省令に規定されておらず、製薬会社の自主基準（自主基準にもなっていない場合もあると考える）となっている。また、変更が日々、無意識に行われている場合も少なくないと考える。更に、CTD 制度導入により、本提言で述べている変更と承認申請事項の一部変更の線引きが困難になる可能性がある。

5 - 4 . 提言とその根拠等

手順・基準は、製品品質の確保の観点から根拠を持って設定されたものである。したがって、製品品質確保の観点から設定された手順・基準を変更することに対する是非を判断する管理システムが必要不可欠である。

1) 提言 1

変更とは、定められた手順、基準を変更することを意味する。
変更を行う場合は、あらかじめ品質部門は、当該変更が製品品質へ及ぼす影響を評価し、変更の是非を決定すること。

変更される場合は、当該変更が完全に実行されるため管理体制（手順書等の変更、教育訓練等）を確立すること。

変更後の製品品質を評価し、変更により品質に問題がなかったことを確認すること。

変更に関する全ての記録は、品質部門の照査を受けること。

変更は、製品品質へ影響を及ぼす恐れがあり、かつ手順・基準の変更を伴う。従って、変更を承認する前までに、製品品質への影響を評価するための管理体制の確立が必要である。さらに、変更後は変更による製品品質への影響を評価し、変更が適切であったと判断されれば変更の実行を徹底させる管理体制の確立が必要である。

2) 提言 2

わが国では変更に関する共通のコンセプトがないことから、変更に対する評価要件に共通の手法がなく、またその GMP 上の位置づけが明確でない。従って、具体的なガイドラインがなければ運用上で混乱を招く可能性がある。

また、CTD 制度導入により、申請書に詳細な製造方法を記載することが求められているため、当該変更が「GMP 上の変更」と「申請書上の一部変更」のどちらに該当するかの判断が困難となる可能性があり、ここでもガイドラインが必要と考えられる。

尚、表 5（p.19）に逸脱に係わる海外 GMP の比較を示した。

表 4 逸脱管理に関する規定の比較

逸脱管理：現行 G M P 省令には記載なし。

		CGMP	EU GMP	WHO GMP	ICH Q 7 A
製 造	対象	全ての逸脱	全て(直接的な表現ではない)の逸脱	重大な逸脱	全ての逸脱
	対応	記録し、納得のいく説明	逸脱に対する承認(資格者による)	調査し、記録	記録し、内容を明らかに重大な逸脱は、原因を調査、結論を記録
	品質管理部門の関与	照査、承認	資格者は品質管理部門が好ましい	評価	重大な逸脱が調査・解決されていることの確認
品 質	対象	全て(直接的な表現ではない)の逸脱	なし	全ての逸脱	なし
	対応	記録し、納得のいく説明		記録され調査されていることを示す記録を作成	

表 5 変更管理に関する規定の比較

変更管理：現行 G M P 省令には記載なし。

		CGMP	EU GMP	WHO GMP	ICH Q 7 A
製 造 管	対象	全ての変更	製品の品質や工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある機械設備や原材料の変更、及び製造工程の重大な変更	製品の品質や工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある機械設備や原材料の変更、及び製造工程の重大な変更	中間体・原薬の製造及び管理に影響を与えるおそれのある全ての変更
	対応	照査し、承認	バリデートされること	バリデートされること	記録、照査、承認
	品質管理部門の関与	照査し、承認	適切なバリデーションの実施の確認		承認
品 質 管	対象	全ての変更	なし	なし	規格、分析法、装置の変更
	対応	照査し、承認			記録、照査、承認

6 . 製品品質の照査

6 - 1 . 提言の主旨

提言 1

製品品質の照査の観点から、異常に対する照査に係わる事項を G M P に付け加える。

提言 2

提言 1 に付随して、「製品品質の恒常性のための照査に関するガイドライン」を作成する。

6 - 2 . 現状

G M P 省令には、製品品質の照査に関する規定はない。

6 - 3 . 課題と問題点

製品品質の照査が、G M P 省令に規定されておらず、製薬会社の自主基準（自主基準にもなっていない場合もあると考える）となっている。

6 - 4 . 提言とその根拠等

逸脱、変更等は、発生事例毎に評価・処理されていく。しかし、事例毎の単発的な評価では、検出できない異常（以下、潜在異常）/リスクがある。潜在異常/リスクを積極的に検出し、検出された潜在異常/リスクを消滅させ、製品品質の恒常性を確保する観点から、製品品質の照査が必要である。

1) 提言 1

製品品質の照査とは、定められた手順・基準を変更する必要があるかを確認するための照査行為である。

設定されている基準・手順が妥当であるかを確認する目的で製品品質の照査を年 1 回行い、その記録を残すこと。

製品品質の照査には、少なくとも、以下に示す行為を行うこと。

- a) 全ての重大な逸脱又は不適合及び関連する調査内容の照査
- b) 品質に関連する全ての返品、苦情及び回収の照査
- c) 設定した規格に適合しない全てのロットの照査
- d) 実施された変更の照査

製品品質の照査の結果、設定されている基準・手順を変更する必要性が確認された場合は、変更管理にしたがって、適切に変更を行うこと。

製品品質の照査に関する全ての記録は、品質部門の照査を受けること。

製品品質の照査は、製品品質の恒常性の確保（含む改善）の観点からは必要不可欠な要件であり、ICH Q7A および CGMP での要件となっている（表 6、p.22）。ICH Q7A での照査を例にすれば、製品品質の照査は、苦情・回収、不適等に対する照査である「異常に対する照査」と全ロットに対する重要な工程管理や重要な試験結果に対する照査である「製品品質の恒常性のための照査」に区分することが可能と考える。

明らかな異常等が発生している場合は、その異常等を総合的に評価するため「異常に対する照査」を製造所（企業）に法規として要求することの妥当性はあると考えられる。しかし、潜在異常/リスクを積極的に検出させ、その対応を要求すること、即ち「製品品質の恒常性のための照査」は製造所（企業）の自主的な努力目標の範囲であり、法規として要求することは法規の守備範囲を逸脱していると考えられる。

従って、今回の提言にいう製品品質の照査は、発生した異常等をトレンド分析等により総合的に評価して製品品質を確保するための「異常に対する照査」に止める。

一方、「全ロットに対する重要な工程管理や重要な試験結果の照査」等によって得ることのできる製品品質の恒常性の確保（「製品品質の恒常性のための照査」）については、その実施についての判断は企業に委任する。

2) 提言 2

「製品品質の恒常性のための照査」に関するガイドラインが必要である。

「製品品質の恒常性のための照査」は、法的要件ではなく、人の命と深い関係がある製薬企業として自主的に実施すべき要件と考える。このため、ガイドラインが必要である。

また、回顧的バリデーションや同時的バリデーションの定義が海外と異なるわが国では、これらのバリデーションが製品品質の恒常性を確認する手段と捉えられていることがあり、「製品品質の恒常性のための照査」と整合性をとる必要がある。

表 6 製品品質の照査に関する規定の比較

ICH Q7A	CGMP
<p>2. 品質マネジメント</p> <p>2.1 品質は原薬の生産に係るすべての人々の責任であること。</p> <p>2.2 製造業者は、効果的な品質マネジメント体制を確立し、それを文書化し、実施すること。なお、この品質マネジメント体制は、経営者及び製造に従事する者が積極的に関与すべきものであること。</p> <p>2.3 品質マネジメント体制には、組織構成、手順、工程、資源の他、原薬が目的とする規格に適合する信頼性を保証するために必要な活動が含まれていること。品質に係る全ての活動を明確に示し、文書化すること。</p>	Subpart J：記録及び報告
<p>2.5 製品品質の照査</p> <p>2.50 工程の恒常性の確認を目的として、定期的に原薬の品質照査を実施すること。品質照査は、通常、年一回実施し、記録すること。この品質照査には、少なくとも、以下の事項が含まれること。 重要な工程内管理及び原薬の重要な試験結果の照査 設定した規格に適合しない全てのロットの照査 全ての重大な逸脱又は不適合及び関連する調査内容の照査 工程又は分析法について実施した全ての変更の照査 安定性モニタリングの結果の照査 品質に関連する全ての返品、苦情及び回収の照査 是正処置の妥当性の照査</p>	<p>211.180 一般的要件</p> <p>(e)このPartにより要求されている文書化された記録は製品規格又は製造手順若しくは管理手順の変更の必要性を決定するため、少なくとも毎年各製品の品質基準を評価する際、ここに記載されたデータを利用できるように保管管理しなければならない。このような評価をするために、文書化された手順書を定め、遵守しなければならない。更に、次の事項に関する規定を含めなければならない。</p> <p>(1)適と判定されようと、不適と判定されようと多数の代表的なバッチの照査、及び妥当な場合、そのバッチに係る記録の照査</p> <p>(2)苦情、回収返送品又は救済品の照査、及び各医薬品に対し211.192に基づき行われる調査事項の照査</p>
<p>2.51 製品品質の照査の結果を評価し、是正措置又は再バリデーションの必要性を検討すること。これらは是正措置の理由を記録すること。合意された是正措置は適切な時機に、かつ、有効な方法で完了すること。</p>	

7. 自己点検と内部監査

7 - 1 . 提言の主旨

提言 1

GMPの自己点検について、「製造業者の全社的な品質保証体制の中での製造所の役割を自己評価する」という観点から、「内部監査」の要素を加える。

提言 2

提言 1 に伴い、「自己点検と内部監査のガイドライン」を作成する。

提言 3

提言 1 に伴い、「納入業者監査を含む購買管理のガイドライン」を作成する。

尚、提言 2、3 に示すガイドラインについては、今後の課題として、内容を検討していきたい。

7 - 2 . 現状

GMP省令第 13 条に、自己点検について規定されている。
納入業者監査については、GMP省令及び関連通知には、特段の規定はない。

7 - 3 . 課題と問題点

1) 自己点検の対象が、製造所の製造管理及び品質管理に限定されている。(あるいは、限定されているとの印象を与える。)

しかしながら、製造所における品質保証には、製造所内で完結する事項に止まらず、製造業者たる法人が全社的に運用する品質保証システムの一環として実施されるものもある。例えば、苦情処理や回収処理、あるいは委受託先との契約等がこれにあたる。こうした面の自己評価について、自己点検だけでは不十分であると考えられる。

2) 自己点検を行う者については「あらかじめ指定した者」と規定されているのみであり、その位置付けが不明確である。

3) 英語に訳したとき、自己点検は「Self Inspection」となり、内部監査「Internal Audit」に比べ、限定的な意味に止まるものとの印象を与える。

7 - 4 . 提言とその根拠等

1) 提言 1

GMPの自己点検について、「製造業者の全社的な品質保証体制の中での製造所の役割を自己評価する」という観点から、「内部監査」の要素を加える。

内部監査の具体的な要素とは、次のとおりである。

製造業者は、全社的な品質保証体制におけるGMPの有効性(注1)を評価するため、内部監査の実施計画書及び実施手順書を作成すること。(注2)

製造業者は、計画書及び手順書に従い、定期的に製造所の内部監査を実施すること。

製造業者は、内部監査を行わせるために、当該製造所に属さない者(注3)を含む、必要な知識を有する者からなる監査チームを設けること。

監査チームは、内部監査の記録を作成し、製造業者に報告し、定められた期間保存すること。

製造業者は自ら、あるいは製造管理者等の責任と権限を有する者に、内部監査の結果見出された不備事項について、速やかに是正措置を講じさせること。

製造業者は、是正措置の実施状況を評価し、その記録を作成し、定められた期間保存すること。

製造業者は、内部監査の結果に基づき、必要と認められる場合には、品質保証システムの改訂を行うこと。

注1 : 「全社的な品質保証体制におけるGMPの有効性」とは、7-3. 1) に述べたとおり、製造所内で完結する事項に止まらず、製造業者たる法人が全社的に運用する品質保証システムの一環として、製造所のGMPが果たす役割・機能をいうものである。

注2 : 自己点検の実施状況は、内部監査の監査対象に含まれるものであること。

また両者を一体的に運用・実施する場合も想定される。両者の関係は、

自己点検 : 「製造所単位での製造管理及び品質管理についての自己評価」

内部監査 : 「製造業者の品質保証体制に関する自己評価。品質保証体制に係る製造所のGMPの役割について監査する。

注3 : 「当該製造所に属さない者」とは、「当該製造業者の本社の者」や「当該製造業者の他の製造所の者」等も想定しており、必ずしも「社外の者」のみを言うものではない。

い。

GMP は、製造業者の自律的な品質保証のためのシステムの一環であることを考慮したものである。

WHO GMP や ISO9000 シリーズ等の国際的に用いられる品質基準では、既に同程度の内部監査の実施が要求されている。わが国においても、既に平成 9 年 10 月 24 日付医薬監第 64 号厚生省医薬安全局監視指導課長通知で示された、不良品等発生防止に関する検討会の報告書において、危機管理体制を含めた品質保証体制の全般について、第三者的な観点からの内部監査の実施の必要性が指摘されている。

本提言は、GMP の自律性を明確にし、自己責任の具体化を図る点で有効と考える。このことは、行政査察等への依存の減少による規制緩和の推進の一助ともなると考える。その内容は、現行の自己点検の規定を充実・補完するものであり、事業者に過剰な負担を求めものではない。

2) 提言 2

提言 1 に伴い、「自己点検と内部監査のガイドライン」を作成する。

ガイドラインには、次のような事項を含める必要があると考えるが、その具体化には別途検討が必要である。

品質保証システムと、これに関係する情報処理、経営理念等を監査対象とすること。

監査は、必要な知識を有する複数の者により構成する監査チームが実施すること。また、監査チームの責任者の位置付けを示すこと。

監査チームには、第三者的な観点を持たせるため、必要に応じて、社外の専門家を加えることも有効であること。

監査の結果見出された不備事項について、是正措置を実施する手順、その責任者の位置付けを示すこと。

自己点検の実施状況は、この内部監査の監査対象に含まれるものであること。また両者を一体的に運用・実施する方法もあること。

品質システムに係る社内組織や、製造所と本社の関係等には、多様な形態がある。このため、各事業者の共通認識となり得る、自己点検及び内部監査の基本的な概念を明らかにしたうえで、効率的・効果的な実施のためのガイドラインを作成し、各製造業者の実状に応じた自主的な取組みを促すことが望まれる。

3) 提言 3

提言 1 に伴い、「納入業者監査を含む購買管理のガイドライン」を作成する。

ガイドラインには、次のような事項を含める必要があると考えるが、その具体化には別途検討が必要である。

製造業者（あるいは、製造業者が指名した購買等管理責任者とする。以下同じ。）は、製造する医薬品に係る納入品及び提供されるサービスを、自らが規定する品質等の要求事項に適合させるための、外注先、契約先及び購買の管理に関する手順書を作成すること。

製造業者は、外注業者、契約業者及び納入業者（以下、「納入業者等」という。）が適切な品質の納入品又はサービスを提供できる能力を有していることを評価・確認し、その記録を作成すること。

製造業者は、納入業者等に対して行う確認・調査・管理の方法、頻度及び範囲等を明確にし、その実施について、納入業者等と取決めを行うこと。

製造業者は、上記 の取決めに基づく確認・調査・管理等の実施記録を作成すること。

製造業者は、納入品又はサービスを発注する際には、その製造方法、仕様、品質規格、製造管理、品質管理又はサービスの方法等を記載した、外注・契約・購買の管理文書を作成すること。

製造業者は、上記 の管理文書に従い納入品及びサービスの受入検査を実施すること。

納入業者等の監査については、WHO GMP や不良品等発生防止に関する検討会の報告書等で言及されている。一方、納入業者には、たとえば包装箱の業者のように、薬事法による許認可や品質基準等の適用を受けない者も多い。

このため、標準的な実施方法のガイドラインを示し、各製造業者の実状に応じた自主的な取組みを促すことが適当と考える。

4) 付記

本提言の取りまとめにおいては、多くの議論があった。

これは、現状では自己点検や内部監査の目的や意義、その手法等についての理解や運用が多様であることの現れと思われ、そうした面からも整理が必要な課題であると考えた。

尚、表 7（p.27）に自己点検等に係わる海外 GMP の比較を示した。

表7 自己点検等に関する規定の比較

1. 自己点検

GMP 省令	WHO GMP	EU GMP	ICH Q7A
<p>(自己点検) 第13条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該製造所における医薬品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと。 二 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。 三 自己点検の結果の記録を作成し、その作成の日から三年間(当該記録に係る医薬品が細胞組織医薬品である場合には、その有効期間に十年を加算した期間)保存すること。</p> <p>2 製造業者は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、その作成の日から三年間(当該記録に係る医薬品が細胞組織医薬品である場合には、その有効期間に十年を加算した期間)保存しなければならない。</p>	<p>9. 自己点検および品質監査 9.1 原則</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造業者が GMP を遵守しているか評価する。 GMP 履行上の不十分な点を洗い出し、必要な改善措置を勧告する。日常的、特殊な場合(回収、不合格事例の頻発) 当局の査察が通告された時に行う。 自己査察チームは、GMP の実施を客観的に評価できる従業員で構成。 改善勧告はすべて実施。 文書化された手順及び効果的なフォローアッププログラム <p>自己査察の項目 9.2 成文化した自己査察手順を制定すること。 調査項目 従業員、従業員を含む施設、建物および機械設備の保守、出発原材料および最終製品の保管、機械設備、製造管理および工程管理、品質管理、文書化、衛生管理、バリデーション、再バリデーションプログラム、器具および計量システムの校正、回収手続き、苦情処理、表示(ラベル)管理、前回の事故査察の結果および取られた改善措置</p> <p>自己査察チーム 9.3 管理者は GMP に詳しい従業員の中から自己査察チームを任命。社外から任命するもできる。</p> <p>自己査察の頻度 9.4 各企業の規定に委ねる。</p> <p>自己査察報告 9.5 査察完了時に報告書を作成すること。 報告書内容 a) 自己査察結果 b) 評価および結論 c) 改善勧告</p> <p>フォロー・アップ活動 9.6 企業の管理者は自己査察報告及び改善勧告の双方を評価</p>	<p>第一章：品質マネージメント 品質保証 (ix) 品質保証システムの効果及び適用性を定期的に評価する自己点検又は/もしくは品質監査の手順が存在する。</p> <p>第九章：自己点検 基本の方針 自己点検は GMP の原則の実施及び遵守をモニターするため、および必要なのは正措置の提案のために実施しなければならない。</p> <p>9.1 品質保証の原則に合致していることを検証するために、前もって計画されたプログラムに従った間隔で、人的事項、施設、設備、文書化、製造、品質管理、医薬品の配送、苦情・回収及び自己点検について調査されなければならない。</p> <p>9.2 自己点検は会社が指名したしかるべき者により、独立した詳細な方法で実施されなければならない。外部の専門家も有用である。</p> <p>9.3 全ての自己点検は記録されなければならない。報告には点検時になされたすべての観察事項及び、もし適用でくるのであれば、是正措置に関する提言を含まなければならない。</p>	<p>2. 2 品質部門の責任 2.2.2 独立した品質部門の主要な責任は委任しないこと。その責任は文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。 7. 内部監査(自己点検)が実施されていることを確認すること。 1.5. 製品の品質の照査を実施すること。 2. 4 内部監査(自己点検) 2.4.0 原薬に係る GMP を遵守していることを確認するために、承認を受けた日程に従って定期的な内部監査を実施すること。 2.4.1 内部監査結果及び是正措置を記録し、当該企業の責任のある経営者の注意を喚起すること。合意された是正措置は、適切な時機に、かつ、有効な方法で完了すること。</p>

2. 内部監査

GMP 省令	WHO GMP	EU GMP	ICH Q7A
<p>特段の規定はなし。 * 既に平成9年10月24日付 医薬監第64号厚生省医薬安全局 監視指導課長通知で示された、不良品等発生防止に関する検討会の報告書において、危機管理体制を含めた品質保証体制の全般について、第三者的な観点からの内部監査の実施の必要性が指摘されている。</p>	<p>品質監査 9.7 自己査察を補うために、品質監査を行うことは有意義である。品質監査は、品質管理の状況を改善するという特別の目的をもって品質管理システムの全体又は一部を調査し、評価することである。品質監査は通常外部又は独立の専門家又は特に管理者に任命されたチームによって行われる。この監査は納入業者及び契約業者にまで拡大されることがある。</p>	<p>特段の規定はなし。</p>	<p>特段の規定はなし。</p>

3. 納入業者監査

GMP 省令	WHO GMP	EU GMP	ICH Q7A
<p>特段の規定はなし。 * 既に平成9年10月24日付 医薬監第64号厚生省医薬安全局 監視指導課長通知で示された、不良品等発生防止に関する検討会の報告書において、原料や資材の品質確保のため、これらの納入業者の製造管理及び品質管理の状況の確認の必要性が指摘されている。</p>	<p>納入業者監査 9.8 品質管理部門は、他の関連部門とともに、所定の規格に適合する出発原料及び包装資材を確実に提供することができる納入業者を認定する責務を負っている。 9.9 納入業者は、評価を受け、認定された後、その名が規格書に記載される。その評価には納入業者の履歴及び納入原材料の特質が考慮されなければならない。監査が必要な場合は、納入業者の能力が原薬 GMP 基準に適合するか否かを調査すること。</p>	<p>特段の規定はなし。</p>	<p>1.6 受託製造業者(試験機関を含む) 1.6.1.3 契約書では、GMP 適合を確認するために、委託者が受託者の施設を監査する権利を認めていること。 1.7 代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者、再包装業者及び再表示業者 1.7.3.0 代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者、再包装業者及び再表示業者は、第2章で規定する品質マネージメントを行う体制を確立し、文書化し、実施すること</p>

* CGMP には自己点検、内部監査の項は存在しない。

8 . 教育訓練

8 - 1 . 提言の主旨

提言

GMP の教育訓練について、「品質保証システムたる GMP の実施に必要な教育訓練」という観点から、補完と充実を図る。

8 - 2 . 現状

GMP 省令第 14 条に、教育訓練について規定されている。

8 - 3 . 課題と問題点

教育訓練の対象・内容が、作業員を対象とする製造管理及び品質管理に関する事項に限定されている。(意図的に限定しているとの誤解を与える恐れがある。)

8 - 4 . 提言とその根拠等

GMP の教育訓練に、「医薬品の品質保証に関与する者に対して、その者の業務に応じて、品質保証に係る組織、責任、手順、工程並びに人的及び物的資源に関する教育訓練を、計画的に実施すること。」を盛り込む。

注 1 : ここでは、「医薬品の品質保証」業務の構成要素を「品質保証に係る組織、責任、手順、工程並びに人的及び物的資源」としているが、これは、本研究班の A 班において検討されている、品質システム概念を取り入れたものである。

注 2 : 「医薬品の品質保証に関与する者に対して」とは、製造工程や試験検査に直接携わる者に止まらず、これらの統括の他、購買、苦情処理、回収処理、委受託先との協議等に関与する者も教育訓練の対象となることを明確にしようとの主旨である。

GMP には、製造所における狭義の製造管理及び品質管理業務に止まらず、苦情処理や回収処理あるいは委受託製造等の、全社的な品質保証体制に係る事項も規定されており、これらを含む広義の品質保証業務について教育訓練の対象とすることを明確にしたい。

また、WHO GMP や ISO9000 シリーズ等の国際的に用いられる品質基準では、製造業務及び品質管理業務に従事する者に限らず、品質に影響する可能性のある業務に従事する全ての

者が教育訓練の対象とされている。

また、本提言は、GMPの自律性を高め、自己責任の具体化を図る点で有効と考える。その内容は、現行の教育訓練の規定を補完・充実化するものであり、事業者に過剰な負担を求めるものではない。

付記)

本提言の取りまとめにおいては、多くの議論があった。

これは、現状では教育訓練の目的や意義、その手法等についての理解や運用が多様であることの現れと思われ、そうした面からも整理が必要な課題であると考えた。

尚、表 8 (p.30) に教育訓練に係わる海外 GMP の比較を示した。

表 8 教育訓練に関する規定

GMP 省令	ICH Q7A	WHO GMP	EU GMP	CGMP
<p>第14条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務をおこなせなければならない。</p> <p>一 作業員に対して、製造管理及び品質管理に関する教育訓練を計画的に実施すること。</p> <p>二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対し文書により報告すること。</p> <p>三 教育訓練の実施の記録を作成し、その作成の日から3年間保存すること。</p>	<p>3. 従業員</p> <p>3.1 従業員の適格性</p> <p>3.1.0 中間体、原薬の生産を実施し監督するために、適切な教育訓練を受け、又は経験を有する適任者を適切な人数配置すること。</p> <p>3.1.2 適任者による教育訓練を定期的実施すること。なお、それぞれ従業員の教育訓練は、すくなくとも、当該従業員が行う作業及び職務に係わるGMPの訓練を含むこと。また、教育訓練の記録を保管し、定期的に評価すること。</p>	<p>教育訓練</p> <p>10.11 製造業者は文書化したプログラムに従って教育訓練を行うこと。教育訓練は、製造区域あるいは試験検査室に立ち入るすべての従業員(現場、保守および清掃作業員を含む)および製品の品質に影響する可能性のある業務について上記以外の従業員を対象としなければならない。</p> <p>10.12 GMPの理論および実践についての基礎的教育訓練のほかに、新入の従業員はその配置業務に適した教育訓練を受けなければならない。またその後も再教育訓練プログラムはいつでも利用可能で、製造部門の長あるいは品質管理部門の長によって、適切である、との承認を受けたものでなければならない。教育訓練記録は保管されなければならない。</p> <p>10.13 清浄区域や生理活性の高い物質、毒性物質、感染性あるいは感受性の高い物質を扱う区域など汚染が問題となる区域で働く従業員には特別な教育訓練を行うこと。</p> <p>10.14 品質保証の概念およびその理解と実践のレベルを向上するためのあらゆる手段が教育訓練期間中に徹底的に討論されていること。</p> <p>10.15 訪問者あるいは教育訓練を受けていない従業員は、できれば、製造区域および品質管理区域に立ち入らせないようにすること。もし立ち入らなければならない事態が生じたら、あらかじめ注意事項、特に保険管理や規定の防護服のことについて知らせること。また詳細に指導すること。</p>	<p>原則</p> <p>品質保証と医薬品が正しく製造できる満足されるシステムの設立と維持は、人間を頼みとする。この理由のために、結果責任が各個人によって明確に理解され、かつ記録されている、資格が有り適格性が確認された人間が全ての職務を行う必要がある。すべての人間(従業員)はかれらに影響を与えるGMPの精神を承知していなければならない。衛生に関する訓練を含む、彼らに必要とされる初期及び継続的な訓練を受けていなければならない。</p> <p>2.8 製造業者は、製造区域あるいは試験検査室に立ち入るすべての従業員(現場、保守および清掃作業員を含む)および製品の品質に影響する可能性のある業務について上記以外の従業員に訓練を施さなければならない。</p> <p>2.9 GMPの理論および実践についての基礎的教育訓練のほかに、新入の従業員はその配置業務に適した教育訓練を受けなければならない。またその後も継続的教育訓練を行い、教育訓練の実際的な結果は定期的に確認されなければならない。教育訓練プログラムは、製造部門の長あるいは品質管理部門の長によって、適切である、との承認を受けたものでなければならない。教育訓練記録は保管されなければならない。</p> <p>2.10 清浄区域や生理活性の高い物質、毒性物質、感染性あるいは感受性の高い物質を扱う区域など汚染が問題となる区域で働く従業員には特別な教育訓練を行うこと。</p> <p>2.11 訪問者あるいは教育訓練を受けていない従業員は、できれば、製造区域および品質管理区域に立ち入らせないようにすること。もし立ち入らなければならない事態が生じたら、あらかじめ注意事項、特に保険管理や規定の防護服のことについて知らせること。また詳細に指導すること。</p> <p>2.12 品質保証の概念およびその理解と実践のレベルを向上するためのあらゆる手段が教育訓練期間中に徹底的に討論されていること。</p>	<p>211.25 従業員の適格性評価</p> <p>(a) 医薬品の製造、加工処理、包装又は保管に従事している者は、自分に割り当てられた職務を遂行できるようにするために、教育、訓練及び経験、或いはそれらを組み合わせたものを受講しなければならない。訓練は、従業員が遂行する特定の操作につき行い、かつ、従業員の職務に関係するようなCGMP(この章のCGMP規則及びこれらの規則で要求される文書化された手順)について行われなければならない。CGMPにおける訓練については、従業員が彼らに適用されるCGMP要件に精通していることを保証するため、継続的、かつ十分な頻度で有資格者によって実施しなければならない。</p> <p>(b) 医薬品の製造、加工処理、包装又は保管の監督責任の立場にいる者は、医薬品が意図するか、又は含有していると表示される安全性、本質、力価、品質及び純度を有していることの保証を与えるような方法で、割り当てられた職務を遂行するために、教育、訓練、及び経験、或いはそれを組み合わせたものについて受講しなければならない。</p>

「医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究」

テーマ； 医薬品の研究開発から生産にいたる必要な情報とその流れ

所 属 国立医薬品食品衛生研究所
化学物質情報部
分担研究者 森 川 馨

協力研究者

齋藤 泉	塩野義製薬(株) 金ヶ崎工場	
池田 一史	田辺製薬(株) 生産技術研究所	製薬研究部
大池 敦夫	藤沢薬品工業(株) 製剤研究所	
川上 良一	藤沢薬品工業(株) 品質保証部	品質企画室
木村 行彦	中外製薬(株) 品質保証部	
三川 正明	ファルマシア(株) 技術・製造・供給部門	品質保証部
渡辺 恵市郎	日揮(株) 産業プロジェクト本部	GMP技術部

・ 緒言

本年7月の薬事法改正により製造承認制度が製造販売承認制度に変更されることに伴って日本の薬事制度・規制が大きく変わろうとしている。この状況の中で医薬品の品質を確保しその保証システムをさらにレベルアップさせて、有効かつ安全な医薬品を国民に供給しつづけていくためには、従来から行われてきているGMPを含めた品質保証システムのあり方と手法を原点から見なおし、国際調和をもはかった上で新しいシステムを再構築していく必要がある。本厚生科学研究ではこの再構築の基礎的資料とするための様々なテーマが取り上げられているが、本章では医薬品の製造品質確保上で最も重要と考えられる技術移転と変更管理をテーマとして取り上げ、医薬品の研究開発から生産に至るまでの間に生み出される情報とその流れを整理類別した上で、技術移転に必要な情報とその伝達ルートに対しての考察を行う。また、これらの情報に基づいてなされた技術移転の成果としての製造・試験標準に対しての生産開始後の変更管理に対しても考察する。

・ 品質の設計と製造品質の確立

医薬品の有効性、有用性、安全性、安定性を決定することになる品質の設計は、前臨床段階での諸試験から得られた薬物の有効性、安全性に関する情報をもとに臨床段階で得られる製剤としての有効性、安全性、安定性等の情報を加味して行われる。概ね臨床第2相試験の段階で設計された医薬品の品質は、その後の工業化検討、臨床第3相試験等を経て製造・試験標準が設定され、各種バリデーションによる妥当性検証を受けた上で製造品質へと落とし込まれ生産が開始される。生産が開始された後からも取得される様々なデータに基づいて標準が見なおされ、必要に応じて標準の変更が行われる。この過程は以下に示す5つの段階に大別される。次節では原薬、製剤及び設備構築についてこの5つの段階での実施内容を概説するとともに、本分科会の研究テーマである技術移転と変更管理について考察する。

1) 品質設計

商品としての医薬品の特性及び機能を設定する段階である。前臨床試験から得られた薬物の化学的・物理的特性、有効性、安全性、安定性などの諸情報をもとに、副作用の軽減、有効性の向上、流通時の安定性の確保、使用時の有用性の付与などの特性と機能を設計する。いわゆる製剤設計である。前臨床後期から臨床第2相にかけて実施される

2) スケールアップ、品質変動要因の検出

設計された品質通りの医薬品を実際に製造するために行う、いわゆる工業化研究である。小スケールの実験をもとに設計された品質の医薬品を工業的に生産可能とするためのスケール

アップ検討と安定した品質を確保するための変動要因の検出,制御方法を確定し製造処方を決定する。この過程で設計品質が製造品質に落とし込まれると言っても過言ではない。

3) 技術移転

上記で設定された製造処方を実際の生産施設で実現するために必要な技術情報の受け渡しである。従来は同一会社内の技術部門から生産部門への標準の受け渡し,技術指導といった側面が強かった。薬事法改正で見込まれる委受託製造の増加を踏まえた上で,医薬品の品質を確保するためにどのような情報をどの程度技術移転すべきかが問われており,これが本研究のテーマの一つである。

4) バリデーションと生産

技術移転された製造処方に基づく安定した生産が可能であることを,各種バリデーションにより検証した上で生産が開始される。バリデーションの実施主体が被移転側である生産施設であることは言うまでも無いことであるが,PQ,洗浄バリデーション,IV等の対象医薬品に特有のものについては,原則として移転側である技術部門(委託元)が責任を持つべきであろう。

5) 市販後の変更管理

医薬品の生産が開始されて市場に流通されだした以降にもたらされる様々な情報,例えば生産時の工程管理データの解析から得られる得率向上や品質改善提案,異常・事故の分析による工程改善提案,また流通段階から得られた苦情,改善要望などに基づき,様々な種類の変更管理が行われ,現在これらの一部は製造承認後の承認事項の一部変更,構造設備の一部変更などの法規制の元で実施されている。薬事法の改正を踏まえれば,今後の変更管理のあるべき姿と法規制のあり方についての見直しが必要であり,本研究ではそのための議論の材料をも提供する。

・品質設計及び製造品質確保のために

品質設計及び製造品質確保に必要な事柄はその対象に関わらず基本的に同一である。しかしながらその細部については対象により異なっており,様々なバリエーションが生れることとなる。本節では,対象を原薬,製剤(注射剤,固形製剤),製造設備としたときの各対象における留意点について述べることにする。

1. 原薬

1) 品質の設計

医薬品原薬の製法開発及び規格設定は,技術開発部門の責任で実施する。本段階では,製造プロセスの根幹部分すなわち合成ルート及び精製方法とその諸条件を設計すると同時に,原薬の規格・試験方法が設定される。また,工業化に向けた基礎的なデータも取得する。具体的には,以下のような事項を検討し,情報収集する必要がある。

(a) 原材料、中間体、原薬に関する項目

- 不純物プロファイル,残留溶媒に関する情報(不純物の構造と生成経路)
- 原薬結晶性状に関する情報(結晶形,塩,粉体特性)
-
- 安定性・性状に関する情報(原料,原薬(包装された原薬含む),中間体,各処理液,晶析スラリー,湿体結晶)
- 原薬,中間体,原料の安全性に関する情報(MSDS)
- 原料の動物起源等に関する情報
- 包装材料及び保管方法に関する情報(包材材質,保管温度・湿度)
- 標準品,種晶に関する情報(調製方法,規格及び試験方法,保存方法)
-

(b) 製造法に関する項目

- 製造方法に関する情報(合成ルート,精製方法)
- 操作条件に関する情報(管理パラメータ)
- 重要工程及びパラメータに関する情報(品質に影響を及ぼす工程とパラメータの特定)
- in-process controlに関する情報
- 製造に関わる基礎データ(物性,発熱速度,反応速度,溶解度など)

- 環境・安全性に関するデータ（環境負荷、プロセス安全性）
 - (c)設備・機器に関する項目
 - 機器洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、サンプリング方法）
 - 設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性）
 - (d)試験方法に関する項目
 - 原薬、中間体、原材料の規格及び試験方法に関する情報（理化学、微生物、エンドトキシン、物理化学的性質等）
 - 原薬、中間体試験方法のバリデーション
 - 2)スケールアップ、品質変動の解明

スケールアップ検討および品質変動の解明についても、技術開発部門の責任で実施すべきである。

 - (1)スケールアップ検討

原薬製造プロセスは、不安定な化学物質を取り扱うことが多く、しかも化学的变化を伴う非定常プロセスであるという特徴を有している。したがって、スケールアップに際しては、各単位操作における処理時間の予測と、操作中における対象化合物の安定性に着目して検討し、スケールアップ条件を設計する必要がある。

また、操作パラメータのうちスケール依存型パラメータにおいては設備的な要因が品質に大きく影響する可能性があるため、その点について十分に検討する必要がある。例えば、反応、晶析等で不均一系の操作が行われる場合は、攪拌等についてスケールアップ因子を用いるスケールアップが行われる。この場合には、モデル実験におけるワーストケースの検証とスケールアップにおけるスケールアップ因子の妥当性検証が必要となる。一方、スケール非依存型パラメータについては、小実験スケールでのパラメータ条件設定とワーストケースの検証で設定可能である。

反応工程及び晶析工程を例として、スケールアップ検討で確認すべき事項を以下に示す。

 - (a)反応工程のスケールアップ検討事項
 - 温度パターンの再現性とその影響（昇温・降温時間の遅れが品質に及ぼす影響）
 - 不均一反応や半回分反応における攪拌の影響（濃度分布の形成、拡散律速域の形成）
 - 半回分式での逐次反応や発熱反応の作業時間の予測とその影響（設備の能力不足に伴う作業時間の延長および品質への影響）
 - 発熱速度と除熱能力のバランス（発熱反応における温度パターンとその影響）
 - 設備の影響（ユーティリティ必要能力の妥当性、温度分布、デッドボリューム、境膜での過加熱等による影響）
 - スケールアップに伴う変動の確認（コルベンレベルでは顕在化しなかった現象）
 - (b)晶析工程のスケールアップ検討事項
 - 攪拌の影響（粒子径や結晶多形に与える影響及びスケールアップ因子の選定）
 - 温度パターンの再現性（設定された温度パターンの再現性と品質への影響）
 - 設備の影響（温度分布、流動パターンの変化、局所濃度分布・温度分布の影響、境膜部分の過冷却、スケーリング）
 - 固液分離時間の予測とその影響（ろ過待ち状態のスラリーの安定性）
 - 操作性の確認（スラリー排出性、移送性、攪拌負荷等実機レベルでの問題点）
- (2)品質の変動要因の解明

さらに、品質変動要因の解明については、品質の設計段階、スケールアップ検討段階を通じて以下のような検討が必要である。

- (a)品質に影響を及ぼす工程

最終物を生成する工程、薬理活性を持つ構造を生成する工程に加えて、精製操作等で除去できない不純物が生成される工程等最終原薬の品質に影響を及ぼす工程を特定する。
- (b)品質に影響を及ぼす重要パラメータの設定

a 項で記載した工程を管理するパラメータで不純物の生成・除去、最終原薬の物理化学的性質等最終原薬の品質に影響を及ぼすパラメータを調査し、その管理範囲を設定する。
- (c)その他のパラメータの設定

最終原薬の品質に影響を及ぼさないパラメータについては、バリデーションの対象とはしないが、変更管理の対象とし変更記録を残す。

3) 技術移転

技術移転については、技術開発部門の責任のもとに実施する。受託部門が自社内、他社を問わず品質の設計段階、スケールアップ検討段階で得られた品質確保、安定生産に必要な情報(重要パラメータの設定根拠、安定性データ等)を提供する。また、技術開発部門は、技術資料や情報の交換のみならず、必要に応じて受託部門に対して製造・試験立会い等の OJT による技術教育および移転を確実に実行していくための技術的サポートを行う。

一方、受託部門においては原薬の品質を保証できる製造技術・設備および品質保証体制を有しておく必要がある。そして技術開発部門から提供された情報をもとに安定生産可能な製造 Know-How を技術開発部門と共同で確立する。

移転時の予測的バリデーションにおいては、対象(プロセス、分析法、設備等)、項目、評価方法と基準、実施体制、ドキュメント、教育等を記載したバリデーションマスタープランを作成する。また、それに基づいて実施する各バリデーション*について、その計画及び結果をバリデーション計画書・報告書にまとめる。

さらに、実生産規模での確認等が終了した後、この結果を基に、技術移転に関する総合的な評価判定(実施される受託部門単独での製造における結果を基に評価判定する場合もある)を行う。これを技術移転完了報告書としてまとめ、委託部門、受託部門双方の品質保証部門の承認をもって技術移転の完了とする。

* 据付け時の適格性確認、稼働性能の適格性確認、実生産規模での確認、コンピュータバリデーション、洗浄バリデーション、試験方法のバリデーション

4) 原薬における変更管理の考え方

(1) 変更の考え方

原薬の製造法などの変更においては、存在する不純物のみでなく物理化学的特性が変化し、医薬品の有効性、安全性等に影響を及ぼすことが考えられる。また、その可能性は最終に近い工程における変更になるほど大きくなる。従って、変更が最終原薬品質にどのように影響を及ぼすか、不純物プロファイル及び物理化学的特性等を評価する必要がある。

(2) 評価に対する考え方

変更時の評価は、一般的に出発原料から変更された工程直後の単離中間体で品質の同等性を確認する。その段階で品質の同等性保証が不可能な場合は、次の工程で同等性を評価する。後半の工程になるに従ってその評価項目を追加し、剤形に応じた付加項目などについても盛り込む必要がある。

最終原薬で評価する場合には、変更に伴って変化する可能性がある不純物プロファイル(類縁物質、残存溶媒)や物理化学的性質(結晶多形、結晶形状、粉体特性、溶解特性等)について、変更実施前との同等性を評価し、必要に応じて原薬、製剤での安定性試験等によって変更の妥当性を検証する必要もある。

(3) 変更対象

- 製造場所、試験場所の変更*
- あらかじめ決められた範囲を超えた製造スケールの変更*
- 製造法の変更(合成ルート*、製造条件**)
- 製造設備、機器の変更**
- 原料、容器、包材の規格変更*
- 原料、資材の供給先変更**
- 原料の動物起原等に関する変更*
- 中間体、原薬の規格及び試験方法の変更*
- 工程検査の規格及び試験方法の変更*
- 製品の品質、安全性に影響を与えるかもしれない施設のレイアウト/構造、プロセス、主要設備、製造支援システム(空調設備、用水システム)、ユーティリティ(蒸気、ガス、圧空など)の変更**
- 兼用施設/設備で、新たな原薬、中間体を製造する場合(交叉汚染が問題となるような製品)**

(* ; 事前承認および一変申請の対応検討が必要な変更、** ; 製品への影響度によりレベル分類が必要な変更)

2. 注射剤（無菌製剤）

1) 品質の設計段階（組成、製法、規格）

注射剤の場合、特殊な剤形を除けば体内動態について考慮する必要はない。ただし、局所注射剤、懸濁注射剤については別途の観点が必要である。また、製剤的に見て組成と製法が有効性に影響する可能性が最も少ない剤形ではあるが、安全性については最も神経を使わざるを得ない。

一般に、研究所で品質の設計段階で検討すべき項目とデータには以下のようなものがある。基本的には、CTD（モジュール2）に記載すべきデータが主な対象となる。

組成に関する情報：

- 処方設計に関する情報（各添加剤の配合理由とその妥当性；pH、添加剤と安定性の関係、過量仕込みなど）
- 原薬の安定性に関する情報（加熱、光、ガス）
- 原薬、原料の安全性に関する情報（MSDS）
- 原薬、原料の起原に関する情報（動物由来原料など）
- 原薬、原料のロット間における品質のばらつき、また原料のロットによる安定性、不純物への影響
- 組成から見た無菌性、清浄性確保のための基礎資料
- 製剤の安定性に関する情報（加熱、光、振動、ガス）

製法に関する情報：

- 剤形選択に関する情報（溶液 or 凍結乾燥 or 粉末製剤；安定性との関係）
- 容器・栓の設計根拠と妥当性に関する情報（材質からの溶出物、製剤と容器との相互作用（吸着性）など）
- 初期製法設計に関する情報（無菌操作法 or 最終滅菌法；滅菌加熱による安定性への影響）
- プロセスフィルターを選択に関する情報（吸着性など）
- プロセス設計と重要工程（重要工程の検査項目と規格）
- 製法から見た無菌性、清浄性確保のための設計根拠

規格に関する情報：

- 原薬の規格および試験方法（理化学、微生物、エンドトキシンなど）
- 原料の規格および試験方法（理化学、微生物、エンドトキシンなど）
- 製品の規格及び試験方法（理化学、微生物、エンドトキシンなど）
- 出荷規格（安定性等を考慮した社内管理規格）と製品規格（使用期限を保証する承認規格）の案
- 原薬及び製品に関する試験法のバリデーション
- 標準品及び標準物質（調製方法、規格及び試験方法、保存方法と安定性など）

2) スケールアップ、品質変動要因の解明

注射剤のスケールアップについては、固形製剤ほど困難なポイントはないが、適切な小スケール設備が存在しないことから、初期の開発段階から生産機スケールの設備を使用した試作が多く行われている。したがって、スケールアップ時に検討されるべき品質変動要因の抽出は十分に行われているとは言い難い状況にある。一般に注射剤のスケールアップで製品の品質に影響を受けやすい事象として注意を要する項目には以下のようなものがある。

- 凍結乾燥における、棚間及び棚内での仕上がり水分、含量等のバラツキ
- バイアル品におけるゴム栓含有水分量の変化とバラツキ
- 最終滅菌後の製品の含量、不純物等のバラツキ

また、品質変動要因には原材料起因と設備由来の2面があるが、これも固形製剤に比較すればそれほど大きくはない。

- 原材料の変動については、例えば溶解性に影響を与える粒度や、安定性に影響を与える過酸

化物、無菌性に影響を与える生菌数などのバラツキについて評価しておく必要がある。

- 設備については、設備内の温度分布、また重要パラメータの変化などが製品品質に与える影響を評価しておく必要がある。特に、酸素、水分、光などに鋭敏な薬物、蛋白などの微量製剤では設備運転状況と安定性との関係を十分に把握しておく必要がある。

これらを含めて、注射剤の製造施設変更、スケールアップの時点で変更前後の品質の同等性を保証するために確認すべき項目とデータには以下のようなものがある。

- 薬液調製プロセスの妥当性（全成分の含量均一性、溶液状態での安定性など）
- 無菌ろ過プロセスの妥当性（完全性、ろ過システム / 薬液の適合性、ろ過薬液の安定性、初流廃棄量など）
- ろ過フィルターの微生物捕捉性能（バリデーショndata）
- 容器・栓の洗浄の妥当性（洗浄のバリデーション、乾燥と残留水分など）
- 容器・栓の滅菌の妥当性（滅菌、脱 ET のバリデーション、栓の乾燥と残留水分など）
- 充填プロセスの妥当性（充填精度、充填システム / 薬液の適合性、充填薬液の安定性、初流廃棄量など）
- 凍結乾燥プロセスの妥当性（サイクル条件、乾燥の庫内均一性、水分と安定性など）
- 打栓、熔閉の妥当性（ヘッドスペースの不活性ガス置換率と安定性）
- 最終滅菌プロセスの妥当性（滅菌のバリデーション）
- 検査プロセスの妥当性（検査方法の開発、異物の種類、検査精度）
- 設備洗浄方法の開発と洗浄のバリデーション
- 設備滅菌方法の開発と滅菌のバリデーション
- 無菌操作プロセス管理の妥当性（培地充填試験など）
- 環境管理の方法とモニタリングデータ（消毒方法など）
- 重要工程の管理パラメータと工程検査データ
- 前臨床ロット、治験薬ロット等の全バッチデータ

製剤研究部門で製法設計、工業化に向けたプロセス設計をしていくための根拠資料となる予測的バリデーショndata及び製造施設変更、スケールアップに伴う変更の妥当性確認のためのバリデーション（ベリフィケーション）データを治験薬製造の中でいかに採取していくかがポイントである。また、開発段階での製造方法、分析方法変更時の変更管理を確実に文書として残しておくことが重要である。

3) 技術移転

自社内の製造部門に技術移転する場合と、他社に製造を委託する場合には、移転すべき情報はケースバイケースになるが（他社への技術的ノウハウの移転制限）、注射剤においては、製造設備は被移転側で完備されていることが多いと想定されるため、基本的には（1）（2）の段階で得た情報、データを元に得られた、その製造に必要な重要パラメータ、規格試験法並びに品質確保上の重要事項を移転することになる。

技術移転については、情報そのものよりも情報伝達のシステム構築が重要と考えられる。すなわち、移転する技術の内容をどのように整理するか、移転のためにどのような書類を整理するか、何を以って技術移転が終了したと判断するか、がポイントとなる。

一般に、技術情報の伝達については、社内外を問わず個別の報告書提供という形ではなく、内容のある程度サマライズした移管文書の形で提供することが有効であり、企業によっては、これを開発レポートという形でまとめる場合もある。

技術移転文書としてまとめる場合、製剤では例えば以下のような項目が考えられる。

製造方法に関する項目

- 製品設計に関する情報
- 処方設計に関する情報

- 原薬製造法
- スケールアップに関する研究レポート
- 製造方法案（製造フロー、管理パラメータ、工程検査項目）
- SOP案
- 予測的バリデーションレポート（プロセス）
- 異常発生時の対処方法に関する情報
- 設備・装置に関する情報
- 安定性レポート（原料、中間体、原薬、中間製品、製剤）
- 洗浄方法案とバリデーションレポート
- 検査方法案とバリデーションレポート（自動検査機の場合）
- 包装に関する情報

その他

- 安全性情報：MSDS
- 環境管理に関する情報

分析法に関する項目

- 物理化学特性に関するレポート
- 不純物プロファイルに関するレポート
- 原薬(中間体も含む)、原料、資材の規格及び試験方法（設定の根拠 / 理由）及び調達先
- 工程検査規格（設定の根拠 / 理由）
- 製剤の規格及び試験方法（SOP）
- 分析法のバリデーションレポート
- 分析装置に関する情報（キャリブレーション / システム適格性）
- サンプルングに関する情報
- 安定性レポート（同上）
- 標準品（原薬、不純物）に関する情報（調製、規格及び分析法、保存条件と安定性）

また、異部門間の技術移転は文書の授受によるだけでなく、研究担当者が生産施設での試作、バリデーション実施に立会い、教育を兼ねて行う場合が多い。また、分析法についても高度な技術を必要とする場合には、工場の分析担当者が研究所の設備を用いてトレーニングするか、工場試作品などの分析の際に、研究者が立会いの上で工場の分析担当者と共に作業を行う場合がある。これら実地トレーニングの重要性は生産施設が自社 / 社外のいずれであっても同様である。

技術移転を適切に実施するためには、技術文書の授受および実地トレーニングによる具体的な移転手順と技術移転完了の確認、評価手順を定めた技術移転計画書と技術移転報告書の作成が有効である。また、これらの文書は品質保証部門が照査、承認することが望ましい。

4) 生産（GMP、バリデーション）

自社 / 社外のいずれであっても、バリデーションも含めて GMP 管理は製造業者の責任であり、製造販売承認を持つ販社の品質保証部門は、その GMP 管理が適切に実行されていることをどんな形でコントロールするかというシステム構築（Good Quality Practice に沿ったシステム）がポイントとなる。販社の品質保証部門に要求されるであろう業務は、製造業が GMP を遵守していることの確認（これは主に監査による）、品質に関わる苦情処理、回収処理、製造業が適切に出荷判定していることの確認、変更管理などが考えられる。これらを保証するためには、特に社外の製造業者を使う場合には、契約書、製品仕様書によるお互いの責任範囲の明確化と、定期的な監査による GMP 運用状況の確認が主なツールとなるだろう。また、製造業者が適切な出荷判定をしていることを保証するためには、異常・逸脱管理、OOS のルールを定め、それがロットの出荷判定にどのように反映されているか、その情報をどのように販社側が吸い上げるかがポイントとなる。また、日常的な製造状況が安定しているかどうかを評価するためには、製品の年次評価レポート*の作成が有効である。

*製品の年次評価レポート：原薬 GMP では 2.5 Product Quality Review として要求事項になっ

ている。この評価には少なくとも以下の項目が含まれる。

- 重要な工程内管理及び製品の重要な試験結果の照査
- 設定した規格に適合しない全てのロットの照査
- 全ての重大な逸脱又は不適合及び関連する調査内容の照査
- 工程又は分析法について実施した全ての変更の照査
- 安定性モニタリングの結果の照査
- 品質に関連する全ての返品、苦情及び回収の照査
- 是正処置の妥当性の照査

5) 市販後変更と一変申請

製剤製造部門で実施する変更については、変更の申請から変更内容の照査、変更時のバリデーションの要否判断、変更の承認に至る一連の手順を定めた変更管理システムを構築する必要がある。また、変更管理体制としては各部門の責任範囲を明確にし、技術、薬事、品質保証等のあらゆる観点から変更の妥当性を評価する必要がある。

Common Technical Document (CTD) による申請が実施されるようになると、製造方法に関してこれまでと比較して格段に詳細な内容記載が求められる。したがって、この承認書の記載内容の変更には一部承認事項の変更申請（一変申請）が必要になる。承認事項の変更は製造販売承認を持つ販社の責任であり、製剤製造部門（会社）で実施する変更の内容を事前に把握できるようにする取り決めが重要になる。特に製造を社外に委託する場合には、販社および受託会社間で変更に関する責任の範囲と変更の手順を契約又は仕様書等で明確にしておくことが必要である。

市販後に製剤製造部門（会社）から製造販売承認を持つ販社の品質保証部門に通知されるべき変更には、主に以下のような項目がある。製品品質への影響度により変更内容に販社の事前承認が必要か、事後の報告のみで良いかはあらかじめ変更のレベル設定をしておくことが重要である。

- 製造場所、試験場所の変更*
- あらかじめ決められた範囲を超えた製造スケールの変更*
- 処方の変更*
- 原薬、原料、容器 / 栓、包材の規格変更*
- 原薬、原料、資材の供給先変更**
- 原薬、原料の動物起原等に関する変更*
- 原薬、中間製品、製品の規格及び試験方法の変更*
- 製品の品質、安全性に影響を与えるかもしれない製造プロセスの変更**
- 工程検査の規格及び試験方法の変更*
- 製品の品質、安全性に影響を与えるかもしれない施設のレイアウト / 構造、プロセス、主要設備、製造支援システム（空調設備、用水システム）、ユーティリティ（蒸気、ガス、圧空など）の変更**
- 兼用施設 / 設備で、新たな製品タイプを製造する場合（交叉汚染が問題となるような製品）**

（*；事前承認および一変申請の対応検討が必要な変更、**；製品への影響度によりレベル分類が必要な変更）

しかし、変更の妥当性評価について販社が責任を持つためには、品質保証部門のみで担当することは困難であり、開発過程で得られた知見、データといった科学的根拠に関する情報が必須なことから製剤の設計部門である販社の CMC 担当部門の協力が必須である。

また、承認事項に対して適切な変更管理を運用していくためには、欧米のように承認事項の変更申請に関するレベル分類と申請手順（事前承認が必要な変更、事前報告が必要な変更、年次報告でよい変更）に関する早急な制度の見直しが望まれる。

3. 固形製剤

1) 品質の設計 (処方設計、製造法、規格)

固形製剤の処方設計、製造法開発、規格・試験法の設定は技術開発部門の責任で実施する。開発初期段階では、まず簡易な処方での原薬の薬物動態の見極めを行い、原薬の物理化学的特性、生物薬剤学的特性を考慮したプロトタイプ製剤の処方設計を行なう。その後の開発過程で、必要に応じて Dose の変更など最終処方の最適化、及び工業化に向けての製造法の確立を行う。また、呼応した規格・試験法を設定する。設定された処方、製造方法及び規格及び試験方法設定の根拠となる資料は、製品の品質に最終責任を有する者 (販社の GQP) へ移管されるべきである。具体的には、以下の事項について開発ステージに応じて要求されるレベルで実施する。

処方設計

- 原薬の物理化学的特性 (結晶形、融点、溶解度、分配係数、吸湿性、分解物、不純物、粒子径・粒度分布、ぬれ、水分、取り扱いなど)
- 原薬の生物薬剤学的特性 (吸収性、用量比例性など)
- 原薬の安定性 (温度、湿度、光)
- 原薬と製剤原料の配合禁忌
- 初期製剤の処方設計 (吸収性、用量比例性など)
- プロトタイプ製剤の処方設計
- 最終製剤の処方設計 (各添加剤の配合理由とその妥当性)
- 開発過程の処方変遷と同等性を保証する根拠
- 包装設計
- 製剤の安定性 (温度、湿度、光)
- 原薬、製剤原料、包材に関する情報 (規格、製造業者、DMF、MSDS など)
- 原薬、製剤原料の起原に関する情報 (動物由来原料など)

製造法

- 剤形選択に関する情報 (直打錠、乾式・湿式造粒、攪拌・流動層造粒、素錠、コーティング錠)
- 初期製剤の製造法 (製造フロー、製造条件、工程管理)
- プロトタイプ製剤の製造法 (製造フロー、製造条件、工程管理)
- 最終処方製剤の製造法 (製造フロー、製造条件、工程管理、スケールアップ、バリデーション)
- その他重要工程、重要な製造手順に関する情報 (造粒終点の決定根拠に関する情報、滑沢剤との混合時間設定に関する情報、洗浄方法とクリーニングバリデーションに関する等)

規格・試験法

- 原薬の規格および試験方法 (理化学、微生物など)
- 製剤原料の規格および試験方法 (グレード、理化学、微生物など)
- 包材の規格及び試験方法 (仕様、理化学、微生物など)
- 出荷判定規格 (安定性等を考慮した社内管理規格) と申請規格 (使用期限を保証する承認規格)
- 原薬及び製品に関する試験法のバリデーション

2) スケールアップ、品質変動要因の解明

スケールアップ及び品質変動の解明は、本来、技術開発部門の責任で実施すべきである。製造技術移管を受けた受託製造会社が新たなスケールアップや製造法の変更を行う場合は、委託会社の技術開発部門及び品質保証部門と連携して処方設計・製造法開発に係る情報を十分に確認した上で製剤開発に準じた十分な検討を行い、品質及び安定性の同等性を確認した後に実施する必要がある。品質変動要因は、製剤開発の過程で明確となっているべきであるが、新たな変動要因が判明した場合は、管理方法を明確にするとともに、調査報告書を製剤開発資料とともに移管書類と

して整備しておく。

(1) スケールアップ

固形製剤は不均一系であり、例えばスケールアップ時の造粒終点や滑沢剤混合条件が溶出特性や錠剤硬度に影響を及ぼすケースなどがある。従って最終製品の有効性、安定性を考慮しながら最終製造条件を設定するのは開発過程から製剤設計に従事した技術開発部門が担当すべきである。固形製剤のスケールアップで製品の品質に影響を与えやすく、最終製造 Site でのスケールアップに当たって留意すべき項目には以下のようなものがある。

- 原料混合工程における混合条件（含量均一性）
- 造粒工程における造粒条件（造粒終点の決定、錠剤硬度、溶出）
- 乾燥工程における乾燥終点（錠剤硬度、打錠障害、安定性）
- 顆粒混合工程における混合条件（含量均一性）
- 滑沢剤混合工程における混合条件（錠剤硬度、溶出）
- 打錠、または充填工程における経時変動（錠剤重量、錠剤硬度、含量均一性）

これらは、製造条件および工程管理値として反映し、バリデーションで検証する。

(2) 品質の変動要因の解明

承認後定常生産に移って長い年月が経た後でも、製剤原料メーカーの原料製造工程変更などにより突然製品の品質が変動する場合があるが、この場合に、単に申請規格・試験法あるいは出荷判定規格のみを指標とした工程改良は、最終製品の有効性、安定性への考慮に欠ける可能性があり、開発過程から製剤設計に従事した技術開発部門が主導を取って品質変動要因の解明と工程改良を実施すべきである。ライセンス等により、開発部門のサポートが期待できず、開発時の情報が不十分な状況にあっては、生産の安定性を最優先し、できる限りもとの管理状態に復帰させることが求められる。変動要因が解明でき、管理条件を設定できた場合は、詳細な調査・改善報告書を作成し、技術移転のための重量書類として整備しておく必要がある。また、変動要因を管理するために操作条件や製造方法を替えた場合には、長期安定性の評価を含む再バリデーションを実施する。

- 原材料由来の変動（原材料メーカーの工程、材質の変更など）
- 設備由来の変動（消耗品の交換、機器の変更、工程の自動化などによる製造工程の変更など）

3) 技術移転

固形製剤は不均一系であり、最終製品の最適製造条件は個別の製品ごとに異なる。そして最終製品の有効性、安定性を確保し適切な最終製造条件を設定するための情報は、開発過程から製剤設計に従事した技術開発部門がもっとも蓄積している。従って、技術移転に際しては、開発過程、生産開始後にかかわらず、技術開発部門が主体となって参画することが肝要である。

(1) 自社内の製造部門、もしくは自社子会社に技術移転する場合

技術移転は技術開発部門の責任で実施する。非移転側も自社内と見なせる場合には、技術移転時に、製造工程のパラメーターに合わせて、開発の過程や処方製造法設定の根拠に関する情報もできるだけ非移転側に提供し、非移転側が品質を保証しながら工程改良を考案できるようにする。

また、実際の工程改良に当たっては、技術開発部門が参画して実施することが望ましい。

(2) 他社に製造を委託する場合

技術移転は技術開発部門の責任で実施する。プロセスバリデーションの実施による製造工程のパラメーターの妥当性の検証により技術移転が行われ、開発の過程や処方製造法設定の根拠に関する情報が非移転側に提供されることはない。従って、もし非移転側が生産開始後に工程改良を望む場合は、必ず技術開発部門が品質保証部門とともに参画し、非移転側を指導して実施する。

(3) 他社へ製品を譲り渡す場合

技術移転は委託側の技術開発部門及び品質保証部門が、生産部門のサポートを得ながら実施する。この際、処方、製造方法及び規格及び試験方法設定の根拠となる資料についても、実際に製品の品質保証に責任を有する部署へ移管されるべきである（GQP 部門）。委託側の技術移転チームは、受託側の生産部門（GMP 部門）に対して重要工程の管理パラメータにつき十分な説明を

行うとともに、既存設備を使用する場合には機器変更の影響に関する助言を行う。最終的なバリデーションに先立ち、少なくとも生産設備を用いた製造を実施し、生産管理パラメータが制御可能であることを確認するべきである。

また、受託側は技術移転後、品質試験結果の変動に注意するとともに、長期安定性データを注意深くレビューし、品質の経時的な変動を監視する必要がある。可能であれば、品質に変動が認められた場合、受託側の技術移転チームと連絡を取れるように一定の「技術移転保証」を契約に盛り込むことも有用であろう。

4. 設備構築

GMP 対応施設・設備の確実な構築のためには、今までの章にて示された「医薬品の研究開発から生産にいたる必要な情報とその流れ」の中から、施設・設備構築に必要な情報を抽出・把握し、対象医薬品の品質確保、設定製造方法を遵守できる施設・設備構築に展開する事が必要となる。

そのためには、概ね以下のような情報伝達システムを確立することが最も重要と考えられる。

医薬品製造開発部門は、対象医薬品、製造方法（製造プロセス）特有の GMP 対応留意点を明確化し、施設・設備構築部門に提示する。

施設・設備構築部門は、その留意点を反映した施設・設備を構築し、構築の内容および施設・設備運営上の留意点を医薬品製造部門に明確に提示する。

医薬品製造部門は、その内容を十分に把握した上でバリデーション等を実施し、最終的には構築された施設・設備に合致した運営方法による適切な運転・管理を行い、記録を残す。

この過程で施設・設備構築部門は、提示された留意点に基づき医薬品品質確保の要求仕様（いわゆる目的）を設定した上で、目的達成のための施設・設備を機能として展開し、機能展開時には施設・設備固有の留意点も考慮することが必要となる。さらに、この目的達成のための機能には確たる根拠が必要であるし、また幾つかの機能が複合していることもあり、その対応方法も一つではないと考えられ、仕様決定から機能展開およびクオリフィケーションまでの経過を第三者に説明できる資料を作成しておくことが GMP 対応のためには必須要件となると考えられる。

そこで、ここでは GMP 対応施設・設備構築に必要な情報伝達システムを中心に、設備構築の考え方について概説する

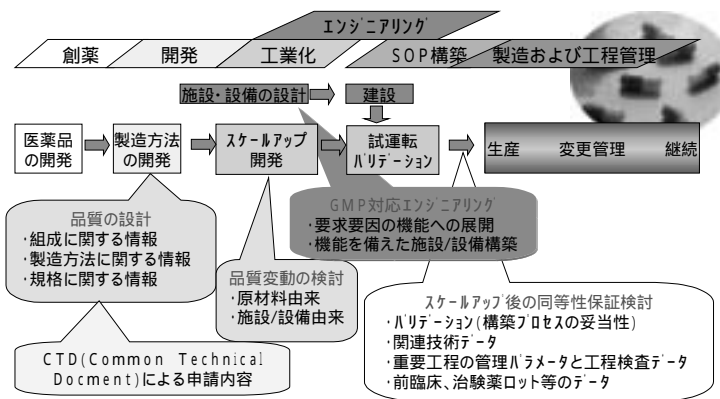
1) 情報伝達のためのコミュニケーションの重要性（施設・設備構築の位置付け）

今までの章にて示された「医薬品の研究開発から生産にいたる必要な情報とその流れ」には対象医薬品の品質確保のための情報伝達の重要性が示されているが、**図 1「医薬品製造までのステップ」**に示すように GMP 対応施設・設備構築（エンジニアリング）活動も、この情報伝達に組み込まれていなければならない。

つまり、製造方法の開発段階で得られた成果である「品質設計に関わる情報」と工業化段階で得られた「スケールアップ、品質変動要因の影響に関わる情報」を、実際の施設・設備構築に反映した計画、設計を行い、医薬品製造の技術移転にタイミングを合わせた施設・設備を建設し、試運転からクオリフィケーション活動を通じてのバリデーション実施、生産に移行させる橋渡しを確実に実施しなければならず、エンジニアリング活動においても情報伝達を確実に行う事が極めて重要である。

しかしながら、現実には以下のような問題より確実なる情報伝達が行われない場合もあり、エンジ

図1 医薬品製造までのステップ



ニアリングのやり直し、構築された施設・設備に更なる運用上の工夫を付加する、制限を受けたまま生産が行われてしまう例も生じる。

「医薬品開発から生産にいたる流れ」と「エンジニアリングの流れ」は逐次的な流れではなく、一部並行実施されてしまう場合があり、品質情報が不十分な状態でエンジニアリングが進行される場合がある。

医薬品製造開発部門は対象医薬品の品質確保に特化した活動が行われるが、施設・設備構築部門では活動対象が施設・設備の設計、建設となり、注力視点が異なってしまう。

また、開発された医薬品ごとに施設・設備を構築するのではなく、複数のマルチ医薬品に適用できるものの構築、既存設備の一部改造等対応するものが多く、さらに注力視点が異なってしまう場合がある。

さらに、施設・設備構築業務の委託（エンジニアリング会社等の業者への発注）によって、情報の伝達が不十分となる恐れがある。

そこで、GMP 対応施設・設備構築においては、これらの問題解決をも視野に入れた、医薬品の品質確保に注力した情報伝達のためのコミュニケーション方法を作り上げることが必要となる。

特に、従来の医薬品製造会社の中では、開発から施設・設備構築そして製造まで一貫して実施されていた場合は、医薬品製造までの各ステップに対して人を介してのコミュニケーション充実、共通した会社の考え方（暗黙の了解）によるコミュニケーションの充実等でカバーされていたケースも多いが、医薬品開発部門、施設・設備構築部門、医薬品製造部門がそれぞれ別会社である場合の想定も必要であり、このコミュニケーション方法の工夫が重要となる。

2) 施設・設備構築における必要情報（情報伝達のインプット情報）

GMP 対応施設・設備構築は、まず構築に必要な情報を抽出・把握することから始まり、これらの必要な情報は以下の3つに大別される。

対象医薬品の品質確保のための施設・設備への要求要因

製造方法（製造プロセス）に起因した施設・設備への要求要因

汚染防止、人的ミス防止等のGMP 対応の基本的な要求要因

上述 については、医薬品の開発段階での品質設計成果（組成に関する情報、製造に関する情報、規格に関する情報）および工業化検討段階でのスケールアップ、品質変動要因の検討成果をベースに施設・設備に影響するものを抽出、把握する事が必要である。そのため医薬品製造開発部門は、対象医薬品、製造方法（製造プロセス）特有のGMP 対応留意点を明確化した資料を施設・設備構築部門に提示することが必要であるが、更に施設・設備構築部門にてこれらの情報を把握・解釈した結果を、例えば「品質要求仕様書」として取りまとめ、医薬品製造開発部門に提示することによって、相互確認する事が重要である。つまり、それぞれの立場で作成したドキュメントの相互確認によってお互いの注力視点の違いを明確にし、不足必要根拠データの入手、不足情報の抽出および開発段階へのフィードバック等によって、施設・設備構築における確実な情報伝達のインプット情報とすべきである。

上述 については、公的な国内情報（省令、省令のQ & A、査察事例等）、海外情報（FDAのCFR、各種査察ガイド、cGMP ノート、査察事例等）および私的な関連学協会情報（PDA、ISPE等）を参考に、対象とする医薬品および製造方法の特性と想定される施設・設備構成に対して求められるであろうGMP 要件を自ら整理・検討することによって取りまとめる事ができる。これらの結果を、例えば「GMP 要求仕様書」として取りまとめ、施設・設備構築における情報伝達のインプット情報とすべきである。

つまり、「品質要求仕様書」「GMP 要求仕様書」等のドキュメントを関連部門の協力を得ながら、施設・設備構築部門が自ら作成し、医薬品製造開発部門等と確認しながら、施設・設備構築作業のインプット情報として、情報伝達のスタートポイントとすべきである。

3) 施設・設備構築結果の反映情報（情報伝達のアウトプット情報）

インプット情報として整理・設定された要求仕様は、施設・設備構築上の目的として位置づけられる。つまり施設・設備の構築とは、設定された目的達成のための施設・設備を機能として展開し、施設・設備固有の留意点も反映しながら、計画、設計を行い、医薬品製造の技術移転にタイミングを合わせた施設・設備を建設し、試運転からクオリフィケーション活動を行う事であるが、施設・設備構築結果を、その後の医薬品製造部門で実施されるバリデーション、生産に確実に移行させる橋渡しを実施することも大きな役割となる。

そのため、施設・設備構築の初期段階（計画・設計段階）から試運転からクオリフィケーション活動に至るまで、設定目的達成のために展開した機能には確たる根拠が必要であるし、また幾つかの機能が複合していることもありその対応方法も一つではないことに留意し、仕様決定から機能展開までの経過およびクオリフィケーションでの検証結果までの一連活動の成果を第三者に説明できる資料として提示できることがGMP対応のために重要になる。

これらの説明資料が医薬品製造部門への情報伝達のアウトプット情報となり、これらのアウトプット情報を用いてのクオリフィケーションの後半以降からプロセスバリデーション活動およびSOP構築作業等を施設・設備構築部門と医薬品製造部門が共同実施する事により、情報伝達がより確実になると考えられる。

(1) 機能展開での留意点

機能展開で留意すべきポイントは単なる施設、設備の機能を考えるのではなく、要求品質への影響を考慮した機能展開を行うべきである。例えば、移送システムの機能を単なる「移送能力」とするのではなく、「前工程の品質を維持したまま、次の工程の要求品質に合わせて渡す」機能と設定し、移送行為そのものが品質を損なうリスク（例えば、ポンプせん断力が影響しないか？）、移送システムが品質に影響を与えるリスク（例えば、材質、施工方法は適切か？）、移送システムが初期化できないリスク（例えば、洗浄性、殺菌・滅菌性は適切か？）等の検討を行い、要求品質に合致できる構築を行い、その検討結果を設計仕様書等に根拠資料として残すことと言える。

(2) アウトプット情報

施設・設備構築段階で作成される情報および資料は、実際に施設・設備の製作、調達および建設を行うために調整されるものも含めると、その性格上、莫大な量となる。ところが、実際に「品質要求仕様」および「GMP要求仕様」を機能展開した結果は、

図2 アウトプット情報としてのGMP対応基本設計資料例

施設に関わる資料例

基本設計概要書、メカニカルフロー
平面図、ゾーニング図、動線図、室圧区分図、機器配置図、
各室諸元表、建築標準図、仕上げ表、平均照度計画図
ゾーニング規定(環境管理基準)、服務規程、防虫・防鼠計画図
入退出管理およびセキュリティ
空調・換気設備・ダクト系統図(各系統毎)

設備に関わる資料例

製剤機器リスト、製剤機器共通仕様書
機器仕様書、機器仕様書.....(主要機器)
製造用水設備検討書および仕様書、製造用水設備フロー(UF, WFI, PS)
調製設備仕様書および機器リスト、調製設備フローダイヤグラム、
CIP設備フローダイヤグラム
排水処理設備概要書、衛生器具仕様書
配管材料基準書、電気設備基本計画書
コンサルタントとのレビューミーティング資料

図2「アウトプット情報としてのGMP対応基本設計資料例」とクオリフィケーション資料の中にほぼ網羅される。

しかしながら、これらの資料だけで医薬品製造部門に情報を伝達することは、部門間の専門知識守備範囲の壁もあるため困難であり、いくつかの情報伝達のための工夫が必要となる。この工夫の例を以下に示す。

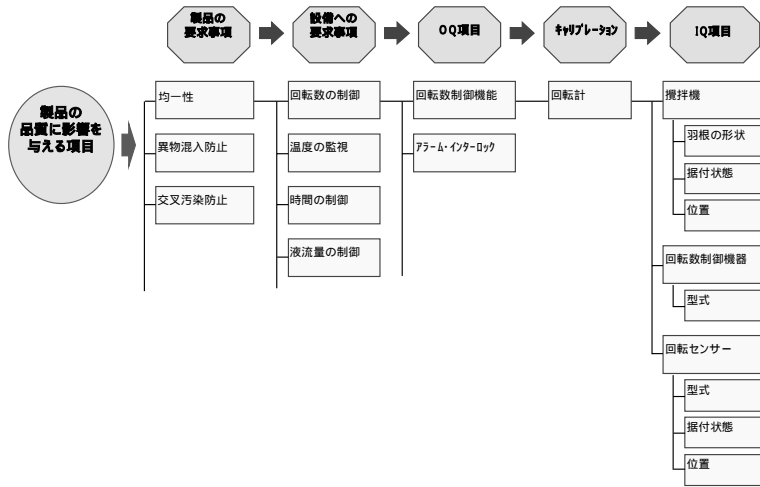
インプット情報とアウトプット情報の照合活動としてのDQ

インプット情報として作成された「品質要求仕様書」「GMP要求仕様書」での要求内容が、アウトプット情報である「GMP対応基本設計資料」に確実に反映されている事を照合する作業をDQ (Design Qualification) として実施し、その結果を記録し、その記録をアウトプット情報の補強資料として残すことである。

このDQ関連資料も第三者に説明できる資料とするために、「品質要求仕様書」「GMP要求仕様書」に記載内容を簡潔に示したチェックリストの作成、要求仕様が表現されている資料(図面等)の特定を含めた照合結果を報告書とする等の工夫が必要となる。

機器仕様書の内容説明としての機能展開説明資料

図3 機能展開説明図を用いたバリデーション対象項目抽出



製剤機器のように一つの機器が製造単位操作の機能を支配している場合、要求品質と機器の機能および機器構成が直接関連を持つ場合が多い。導入機器の機器仕様書にはこれらの内容が全て記載されているが、導入される機器の仕様書等から品質に影響する要因を機器の機能および構成要素に具体的に展開した資料があると第三者に分かりやすい。この資料はIQ、OQ等のバリデーション対象項目の抽出への展開資

料としても使用でき、さらに、生産活動における運用時のメンテナンスプログラムへの展開としても利用できる。

図3「機能展開説明図を用いたバリデーション対象項目抽出」を例として示す。設備仕様書の内容説明としての工程機能変動要因検討資料

医薬品製造にはいくつかの機器の組み合わせとして機能を持っている設備群がある。いわゆる一つの工程として構成されているものである。この場合構成機器一つ一つの機能展開ではなく、一連の構成された工程の機能として検討が必要となり、これは医薬品製造部門で実施されるプロセスバリデーションとの連動も意識しなければならない。

導入設備の設備検討書、仕様書にはこれらの内容が全て記載されているが、これらの資料から品質に影響する要因を実際に予想される工程管理、プロセスバリデーションでの検証内容から工程の機能および構成要素に具体的に展開した資料があると第三者に分かりやすい。この資料はIQ、OQ等のバリデーション対象項目の抽出への展開資料としても使用でき、さらに、生産活動における運用時SOP作成およびメンテナンスプログラムへの展開としても利用できる。その例を図4「工程機能変動要因検討の例」に示す。

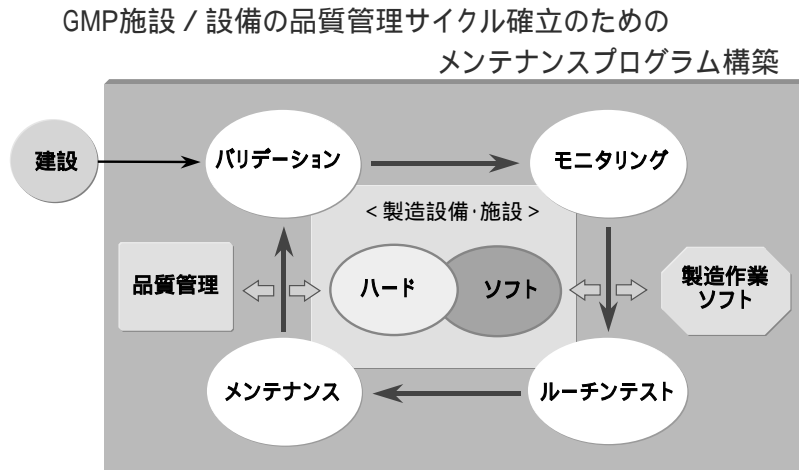
4) 生産活動への展開 (メンテナンスと変更管理)

図4 工程機能変動要因検討の例

工程	作り込まれる品質	PV、工程管理	PQ (実験を含む)	OQ、(定期メンテナンス)	IQ、(定期メンテナンス)
		品確試験		下線は定期メンテナンスでも確認する。	下線は定期メンテナンスでも確認する。
調製	調製液の性状 含量の正確さ 安定性 均一性 完全溶解	WF投入量 溶解速度 攪拌回転数 攪拌時間 pH 原料投入量 ベントフィルターの完全性試験 設備の清潔性/無菌性 (C/SIP終了確認) ベントフィルターの劣化確認 WF投入品確試験	実機における処方への確認 ・原料溶解時間/攪拌回転数 ・pH調整時の攪拌時間/攪拌回転数 ・タンク上部への原料の付着 ・各小工程の所要時間 (特に追調工程) ・全量調整後の攪拌時間/攪拌回転数 ・調製液の分析・評価 実機における手作業の確認 ・原料投入方法 (投入作業、ロット形状等)	適正な調製工程が実現できること ・シーケンスチェック ・WF投入量制御機能 ・WF投入温度制御機能 (貯蔵液温との相関を含む) ・攪拌機能 (回転速度制御、時間制御) ・液面制御機能 ・サンプリング機能 ・N ₂ 通気機能 (脱酸素機能) ・質量性状調整機能 正しいモニタリングが出来ること ・シーケンス調整 操作性、安全性、安定性に関する機能 ・脱圧機能 ・工程時間 ・停電及び復電対策	必要な機能を持っていること ・制御機器の仕様 ・タンク、配管部品の仕様 ・配管レート ・計測レール、アラーム ・インターロック 堅牢性が確保されていること ・タンク、配管部品の据え付け (状態) ・気密 ・溶接 作業性に支障がないこと ・タンク、配管部品の据え付け (位置) 液漏れがないこと ・配管レール及び配管 ・配管部品の型式及び取り付け方法
無菌ろ過	無菌性 異物混入の防止 調製液の性状の維持	無菌ろ過フィルターの種類 無菌ろ過フィルターの差圧 完全性試験	製品毎の無菌ろ過条件の確立 ・送液圧 実機完全性試験の操作条件確立	適正な無菌ろ過工程が実現できること ・シーケンスチェック ・圧送機能 (圧力調節、ガス抜き、等)	汚染が残留しやすい部分がないこと ・タンク、配管内面の表面処理 ・溶接線の平滑性 ・6D

施設・設備構築の成果であるアウトプット情報は図5「施設設備構築結果の運用への展開」に示すように、その後のプロセスバリデーションを中心とした同等性保証検討、運用に用いられるSOP作成、施設・設備のメンテナンスプログラム作成等の医薬品製造部門で実施される生産活動に展開されて情報伝達のコミュニケーションが達成されると考えられる。

図5 施設・設備構築結果の運用への展開



ここで、メンテナン

スと変更管理の相関を考えると、メンテナンスの中で部品を交換した場合も広義の意味での変更管理にて処理すべきと考えられる。しかしながら、交換した部品がインプット条件に合致したアウトプット情報として設定した機能と同等である場合は、メンテナンスプログラムの中で機能に変更しないことを検証する作業を行うことで、変更管理が行われたと判断される。有する機能範囲が設定と異なる場合は、メンテナンスプログラムの中で処理するか、新たな変更管理プログラムの中で処理するかの検討が必要となる。何れにせよ、製造条件等の変更管理と同様に、施設・設備単独の変更に対しても、設定機能の維持の観点からルールを取り決め、変更管理を行うべきである。

以上、「医薬品の研究開発から生産にいたる必要な情報とその流れ」の中で、GMP対応施設・設備構築の位置付けについて、主に情報伝達のコミュニケーションの重要性について概説した。施設・設備構築部門はその守備専門分野の特異性から一連の医薬品品質確保の情報から隔離しがちであるが、インプット情報を自らの手で整理・確認し、アウトプット情報を第三者に説明できる資料として作成しておくことがGMP対応のためには必須要件になる。

VI. まとめ

本研究報告では、現在のGMPを含めた品質保証システムのあり方を原点から見なおし、国際調和をも視野に新しい品質システムの再構築を検討した。特に、医薬品の製造品質確保上で最も重要と考えられる技術移転と変更管理をテーマとして取り上げ、医薬品の研究開発から生産までに必要とされる情報、及びそれに基づく技術移転、およびその変更管理に対して考察を加えた。特に開発過程、上市後を含めて変更管理に関しては、以下の2点が重要であると考えられる。

1) 開発レポートの重要性

医薬品開発から製造に至る品質保証を実現するためには、開発レポートに相当するデータをまとめておくことが重要である。製品開発ファイルの移管に関して、製品開発に係る技術資料、もしくはそれに相当する資料の移管を考える必要がある。組成に関する情報(設定根拠)、製法に関する情報(設定根拠)などを文書化して移管することは必須であり、文書の移管を義務付けることも必要である。また、これらの資料は製造委託する場合にも(必要な部分を)移管する必要があると考える。

2) 製品特性に関わる規格設定の必要性

設計段階で、意図した機能、製品特性を十分に管理できる規格(承認規格+)を設定し、これを第三者に開示できるように(根拠を含め文書化)することが必要である。品質設計が完成した段階で最終的な製品の品質が明確になっているべきであり、これが基準となつてはじめてスケールアップや技術移転が可能になる。これらを明示した資料が移管されるべきであり、製品の品質については販売会社が最終的な責任を有する。当該製品が意図する性能(薬効)を発揮することを保証するために必要な項目、範囲を明確

にしたものが規格であり、製品の特性に対して必要十分な規格が設定されているか規格、規格項目の妥当性を盛り込む必要がある。規格の妥当性を保証するための資料は開発レポートになり、最終的に規格値に適合することが求められ、科学的品質保証を実現することが出来ると考える。

APPENDIX - 委受託における製造販売業者と製造業者の間の取り決め事項

薬事法改正により、今後は製造、試験の全てのプロセスを全面委託することが可能になることから、社外の製造業者にアウトソーシングする機会が増えてくることは容易に予想できる。そこで、製造販売業者（販社）と製造業者との間で製品の供給と仕様および両者の責任範囲に関する取り決めを定め、適切に運用していくことがより重要になってくる。通常、供給と両者の責任範囲に関する取り決めは、供給（売買）に関する基本契約書として定めるのが一般的である。また、製品の仕様に関すること、GMP に関する取り決め、両者が関わる手順については、内容が詳細となるため全てを契約書に含めるのではなく、別途、製品毎の仕様書（製品仕様書）を作成して取り交わしておくことも有効である。製造および試験に関する委託は、開発段階から生産段階まであらゆるステージで発生すると予想されるので、委託の範囲によっては両者で取り決めるべき事項、提供する情報、技術移転の方法についてはケースバイケースになるが、ここでは完成品の製造を社外に委託する場合を中心に取り上げてみる。

1) 供給（売買）に関する基本契約書

契約書では、製品の供給と両者の責任範囲に関する取り決めが中心となるが、一部製品の品質に関わる条項も含まれることがある。また、別途詳細な製品仕様書を作成する場合には、契約書の中にその定義と取り決めについて記載しておく必要がある。

別紙 - 1に、完成品の製造を委託する場合の基本契約書の記載事項についてその事例を示す。

(1) 製品毎の仕様書

製造販売業者は、市場に対して製品の品質を保証する責任があるため、委託先である製造業者の GMP 管理状況を常に把握しておく必要がある。その為には、GMP 管理の方法について製造業者との間で詳細に取り決めておくことが重要であり、製品毎の仕様書作成が必須になる。製品仕様書には、製造販売業者が期待する製品の品質仕様が何であるか、それを実現するための GMP 管理はどのようにするか、期待される品質から逸脱した時にどのように対処するか、品質に影響がある変更をどのように管理するかなどの情報が含まれていなければならない。製品仕様書は、作成することだけが目的ではなく、いかに適切に維持管理していくかがより重要である。つまり、製造業者の GMP 管理状況を常に最新の情報として更新していくためには、適切な変更管理手順がなければ達成できない。また、仕様書の要求事項に対する遵守状況を定期的に確認するためには、製造業者に対する品質監査が有効なツールとなるだろう。

別紙 - 2および別紙 - 3に、国内向けおよび海外向けの製品仕様書(海外の場合は Quality Agreement)の記載事項について、それぞれその事例を示す。両者に多少の差があるのは、国内の場合、製品標準書、製造管理基準書、製造衛生管理基準書、品質管理基準書の要件を反映することが求められるためであり、一方海外の場合には、責任分担についての取り決めが中心の内容になっている。

別紙 - 1 供給(売買)に関する基本契約書の記載事項例

下線: 品質関連事項 * : 製品仕様書併記

条 項	内 容	備 考
1 契約者、契約品目 *	契約者及び品目の特定	
2 定義 *	最終製品、本原料、副原料、本加工、中間製品、製品仕様書等の用語の定義	定義する用語が少ない場合は、個別に定義してもよい
3 委受託の範囲 *	委託する製造工程、第3者への委託、委託者以外への販売禁止等	
4 承認、許可の取得、維持	承認、許可の取得、維持管理	
5 <u>バリデーション</u>	実生産バリの実施と費用負担	原則契約は実生産バリデーション前
6 <u>技術協力と指導</u> *	品質・技術向上の支援	

7	製品仕様書 *	製品仕様書の締結、製品仕様書の変更時の措置、処方、規格および試験方法、使用期限、製造方法、包装仕様、保存サンプル、その他品質に関わる事項	製品仕様書の主な項目を記載する
8	表示 *	容器、ラベルのデザイン、表示事項等	
9	法令等の遵守 *	薬事法等の遵守	必要に応じて欧米の法律も対象とする
10	製造及び品質管理 *	製品仕様書の遵守 <ul style="list-style-type: none"> ・ 主原料、副原料の調達と費用 ・ 製品の引渡し ・ 製造・品質記録の保管(受託者) ・ 製造記録の廃棄と引渡し(受託者) ・ 製造設備の費用 	記録の対象は GMP 関連記録全て 記録の保管は原則最低 年間
11	指示・改善 *	委託者からの改善指示と受託者の改善の義務と報告	
12	主原料及び製品の取扱い *	製品の全量引渡し、第3者への譲渡の禁止	
13	監査(調査) *	委託者の監査の権利と受託者の改善の義務と報告	第10条と合わせることもできる
14	受託者の通知義務 *	製造設備・製法変更時の事前通知と委託者の承諾 異常時の通知と改善	
15	委託計画の提示	長期・短期購入計画の提示	
16	委託加工費	加工費の費用分担	
17	発注・受注	発注時期と方法、書類	
18	引渡し *	引渡し場所、費用の協議、輸送方法の取決め(製品仕様書)、試験成績書・出荷承認書など	
19	保管 *	本原料・中間製品・仕掛品の受託識別標示、在庫証明書の提示	
20	検収 *	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主原材料の引渡し(委託者) ・ 製品仕様書の遵守、試験成績書の添付、不適品の措置、数量不足時の措置 ・ 副原料の検収(製品仕様書の遵守) ・ 製品の措置 ・ 製品仕様書の遵守、試験成績書の添付、受入試験の実施(方法、期日)、不適品の措置、損失負担費用の協議 ・ 納入数量不足、納入遅延 	
21	瑕疵担保	隠れた瑕疵検出時のクレームの権利	
22	危険負担	負担費用の範囲	
23	許容収率と補償 *	収率、ロス率の許容限度と不足時の補償	
24	仕損品の取扱い	仕損品の取扱い協議	
25	保存サンプル *	保存サンプルの期間	
26	特許権の帰属	特許権の共有と出願費用	
27	情報交換	製品に関する生産・販売・学術情報の無償交換	
28	秘密保持	全条項の秘密保持履行、義務(解約後も適用)	
29	第三者との紛争	契約者第3者からの提訴	
30	製造物責任、損害補償	損害時の契約者間の負担範囲	
31	苦情 *	契約者第3者からの苦情	
32	回収 *	回収時の協力と費用負担	
33	不可抗力	不可抗力時の免責	
34	契約解除	契約解除の条件と通知方法	
35	契約期間	契約の期間	
36	契約終了後の措置	情報・資料等の返還	
37	協議事項	契約取決め事項以外の協議	
-	契約日、契約者	契約者の記名捺印	

別紙 - 2 製品仕様書の記載事項例 (国内向け)

項目	内容	備考
表紙	当該製造品目の名称、制定日、最新改定日、締結者の職位氏名及び捺印	
1 目的及び範囲	元になる供給(売買)基本契約書の締結日・締結者を記載し、関連条項を引用する。	
2 承認・許可に関する情報 *	承認番号、承認日、承認業者名、住所等を記載。 許可番号、許可日、許可業者名、住所等を記載	
3 製品に関する情報		
3.1 製品の名称	承認書上の販売名	
3.2 効能効果・用法用量	承認書上の効能効果を記載。	
3.3 成分・分量	承認書上の成分・分量を記載。	・割り増し仕込み等の必要がある場合には、根拠を含めて記載する。
3.4 規格及び試験方法	承認書上の規格・試験方法を全て記載。	・取引上の上乘せ規格があればそれも記載する。
3.4.1 原料	使用する原料の規格及び試験方法を記載する。 規格の一部として原料の基原についても記載すること。	・原料の基原は基原調査票の項目を記載する。 ・できるだけ供給元を特定する。
3.4.2 容器・栓	使用する容器・栓等の規格及び試験方法を記載する。	・できるだけ供給元を特定する。
3.4.3 包装材料・表示材料 **	包装材料・表示材料の規格及び試験方法を記載する。	・できるだけ供給元を特定する。
3.4.4 中間製品	中間製品のサンプリング手順、規格・試験方法を全て記載。	
3.4.5 製品	製品のサンプリング手順、規格・試験方法を全て記載。	
3.4.6 包装	包装後の製品のサンプリング手順、規格・試験方法を全て記載。	
3.4.7 試験成績書様式	製造業者の様式見本を添付する。	
3.5 製造方法・製造手順等	製造フロー、製造手順、工程試験規格等について可能な範囲で詳細に記載する	
3.6 包装方法・包装手順等	包装フロー、包装手順、工程試験規格等について可能な範囲で詳細に記載する	
3.7 工程番号、ロット番号付与方法	製造元のルールを記載する。	・ロットの標準的仕込み量、ロット構成の根拠についても確認する。
3.8 使用期限・保存条件	製品の保存条件、使用期限等を記載する。	・使用期限設定の根拠についても確認する。 ・できるだけ安定性データについても記載する。
3.9 輸送条件	製品の輸送条件、輸送時の注意事項を記載する。	
3.10 製品の安全性に関する情報	製品(原薬含む)、容器等の安全性に関する情報を記載する。	・MSDSを添付する。
4 GMP の遵守		
4.1 製造管理基準に関する事項	製造管理・品質管理適正報告の方法 原材料の受入・保管・出庫時の管理方法 中間体・製品の保管・出荷時の管理方法 製造場所等への立ち入り制限 製造設備・機器の保守点検 作業員の作業管理方法 作業員の教育研修	・GMP 管理上必要な項目が、製造業者で規定されていることの確認として可能ならば SOP No. を記載する。ただし、「清浄度区分」や「設備機器の洗浄方法」が重要な場合で記載可能であれば具体的に記載する。 ・規定されている内容の妥当性は通常品質監査で確認する。

4.2 製造衛生管理基準に関する事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 作業室及び設備機器の衛生管理 ・ 作業室の清浄度区分 ・ 作業室の清掃(方法、間隔等) ・ 設備機器の洗浄(方法、間隔等) ・ 作業員の衛生管理 ・ 作業服装、健康状態の確認、手洗い方法 	
4.3 品質管理基準に関する事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 試験結果の判定方法 ・ 判定結果の報告方法 ・ 参考品(保存サンプル)の管理方法 ・ 試験用設備・機器の保守点検 ・ 標準品及び試薬・試液等の管理方法 ・ 再試験の取扱い 	
5 品質監査	<ul style="list-style-type: none"> ・ 品質監査の頻度(定期的、要時)、品質監査に基づく改善指示の方法、改善後の確認方法等。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 完全に立ち入ることを拒否されること、見学可能でも監査は拒否されることなどある。
6 運搬及び受け渡し時における品質管理	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製品(製造元 当社)について、受け渡し時の必要書類、等を記載。 ・ 受け入れ試験について記載する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 契約書の関連条項を引用する。
7 記録文書の作成管理	<ul style="list-style-type: none"> ・ 記録文書の保管年限等。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 契約書の関連条項を引用する。
8 苦情への対応	<ul style="list-style-type: none"> ・ 苦情情報の連絡、対応方法等を記載する。 	
9 回収時の対応	<ul style="list-style-type: none"> ・ 回収の際の連絡方法、対応方法等を記載する。 	
10 その他必要な事項		
10.1 連絡責任者	<ul style="list-style-type: none"> ・ 双方の連絡責任者を記載する。 	
10.2 定期的報告	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年次報告等定期報告の内容様式等を記載。 	
10.3 工程異常等の報告	<ul style="list-style-type: none"> ・ 異常時の報告、協議、措置要を記載 	
10.4 製品仕様書の変更	<ul style="list-style-type: none"> ・ 内容の変更に関する連絡・確認方法、必要な書式等を記載する。 	
10.5 改訂履歴	<ul style="list-style-type: none"> ・ 改訂の都度差し替える。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 別紙にすることもできる。
10.6 その他	<ul style="list-style-type: none"> ・ 定めなき事項の取扱い等 	
10.7 製造仕様書の保管	<ul style="list-style-type: none"> ・ 双方の締結者がそれぞれ正本を保管することを記載する。 	

* 別添資料として、製造販売承認書および製造業許可証の写しを添付する。

** 別添資料として、包装資材、添付文書、表示材料のサンプルを添付する。

別紙 - 3 Quality Agreement の記載事項例 (海外向け)

Part 1 Table of Master Control Document

Items
1 Objective and Scope
2 Product Specific Matter
2.1 Product Name
2.2 Component and Composition, Nature
2.3 Manufacturing Method
2.3.1 Manufacturing Flow
2.3.2 Detailed Manufacturing Process (or related SOP)
2.3.3 In Process Control (Specifications and Test method)
2.3.4 Standard Yield
2.3.5 Batch Record (Format)
2.4 Specifications and Test Method
2.4.1 Sampling
2.4.2 Specifications and Test Method of Product
2.4.3 Reference Standard
2.5 Raw Material
2.5.1 Raw Material (Specifications, Test Method, Vendor, Storage and shelf life, Origin Certificates)
2.5.2 Intermediates (Specifications, Test Method)
2.5.3 Container (Specifications, Test Method, Vendor, Storage and shelf life)
2.5.4 Package, Label (Specifications, Test Method, Vendor)
2.6 Storage Condition
2.7 Stability
2.8 Lot (Batch) Numbering System
2.9 Certificate of Analysis (Format)
2.10 Certificate of Release (Format)
2.11 Deviation and OOS report (Format)
2.12 Manufacturing Report (Format)
3 General GMP System
3.1 GMP Control System
3.2 Environmental Control
3.3 QC System
4 Quality Audit
5 Quality Control on Transportation
6 Storage Period of Batch Record
7. Subcontract
8 Receipt of Product
8.1 Delivery (term and documents)
8.2 Acceptance Test
8.3 Complaint (Procedure and Format)
9 Other Issues
9.1 Responsible Persons
9.2 Contact Persons
9.3 Annual Report (trend analysis, deviation, stability, etc.)
9.4 Yield Limit
9.5 Change Control
9.6 Document History
9.7 Others

Part 2 Responsibilities

No.		Responsible Sponsor	Responsible Production
A	Drug Regulatory Approval, Documentation		
A1	Establishing, updating, contact with registration agencies (reg. Holder)		
A2	Supply of all necessary technical and regulatory documentation		
A3	Development of CMC, Test Methods, Validation		
A4	FDA Pre-approval Inspection		
A5	Plant Master File, Plant Registration Licenses		
A6	Annual Product Review (Trend test data, process deviation)		
A7	Annual Report (process and package changes, stability data, etc)		
B	Quality/Regulatory		
B1	Audits		
B2	Certificate of Analysis/Conformance		
B3	Computer Systems		
B4	Customer Complaints		
B5	Deviations		
B6	Documentation		
B7	Field Alerts/Recall		
B8	Inspections		
B9	Product Release		
B10	GMP Standards		
B11	Regulatory Dossier Contents		
B12	Training and Qualifications		
C	Materials Management		
C1	Raw materials (active substance and inactive ingredients) Procurement		
C2	Raw materials - Storage		
C3	Raw materials - Sampling		
C4	Raw materials - Test Methods		
C5	Raw materials - QC and Release		
C6	Raw materials - Retained Samples		
C7	Containers		
C8	Disposal		
C9	Environmental Monitoring		
C10	Supplier Qualification and Management		
C11	Vendor Audit		
D	Manufacturing/Production		
D1	Master Formula		
D2	Manufacturing Instructions		
D3	Batch Documentation		
D4	Release and Shelf Life Specifications		
D5	Expiry Dating/Label Information		
D6	Package Labeling		
D7	In-Process Control Testing		
D8	Finished Product - sampling		

D9	Finished Product - QC Testing		
D10	Laboratory Standards		
D11	Finished Product - Retained Samples		
D12	In-Process Test Methods		
D13	Finished Product Test Methods		
D14	Release of Finished Product for Packaging and Labeling		
D15	OOS Report		
D16	Investigation of Failure Product		
D17	Decision of Re-process, Rework		
E	Subcontract		
E1	Audit of Subcontract		
E2	Approval of Subcontract		
F	Validation		
F1	Master Validation Plan		
F2	Writing Protocol and Execution		
F2-1	Equipment		
F2-2	Cleaning		
F2-3	Facility/Environment		
F2-4	Manufacturing Process		
F-3	Approval of Process Validation		
G	Technical Change Control		
H	Packaging and Labeling		
H1	Component Specifications		
H2	Packaging Instruction		
I	Stability Evaluation		
I1	Stability Test Protocols		
I2	Stability Testing		
I3	Stability Reports		
I4	Shelf Life Determination		
J	Product Complaints		
J1	Collection and Logging		
J2	Investigation and Issue of Reports		
J3	Follow up Corrective Actions		
K	Annual Product Review		
L	Product Recall		
L1	Decision to Initiate Recall		
L2	Approval of Wording and Notification to Regulatory Agencies		
L3	Notification to Regulatory Agencies		
L4	Management of Recall		
L5	Reconciliation of Returned Product		
M	Responsibility to Authorities		

M1	Liaison with Regulatory Authorities for Approval, Maintenance and Updating of Product Marketing Authorization		
M2	Maintain Manufacturing Authorization		
M3	Maintain Manufacturing License		
M4	Maintain Safety/Hazard and Handling Data on Product and Raw Materials		
M5	Liaison with Local Health and Safety Authorities		
M6	Liaison with Environmental Protection Authorities (Pollution Prevention)		

平成14年度 厚生労働科学研究事業「医薬品の最新の品質保証システムのあり方・手法に関する研究」
分科会・品質試験室の管理及び市販後安定性（Dグループ） 報告書

井崎正夫^{*1}、香取典子^{*2}、坂本知昭^{*2}、佐川智子^{*3}、只木晋一^{*4}、檜山行雄^{*2}（五十音順）

^{*1}：三菱ウェルファーマ㈱、^{*2}：国立医薬品食品衛生研究所、^{*3}：帝人㈱、^{*4}：埼玉県衛生研究所

1 検討の背景・経緯

医薬品の品質は、有効性・安全性の観点から常時担保されている必要がある。そこで、我が国では、薬事法の枠組みの中で、種々の法的な規制、あるいはガイドライン等に基づく指導により、総合的に品質が保証されるように図られている。その中で、医薬品の製造においては、いわゆるGMP（Good Manufacturing Practice）の要件を遵守することが義務づけられている。

現行のGMP（省令）は、大きく二つの規則から成り立っており、ひとつは、医薬品等の製造施設・設備に係る構造的な要件（ハード関連）を定めている「薬局等構造設備規則」であり、もうひとつは、製造等の業務において遵守すべき実行為としての要件（ソフト関連）を定めている「製造管理及び品質管理規則」である。

GMPの対象は、一連の医薬品の製造過程であるが、出荷判定等に必須である品質試験、及び試験を実施する試験室やその管理などについても、その対象の中に含まれる。GMP規則における品質試験に関係する主な部分としては、「薬局等構造設備規則」中の「医薬品等の製造業について」に、「原料、資材及び製品の試験検査に必要な設備及び器具を備えていること。」との規定があるほか、「製造管理及び品質管理規則」には、第二章「医薬品の製造管理及び品質管理」に、第三節「品質管理」、第四節「その他の製造管理及び品質管理に関する業務」などの諸規定が設けられている。

医薬品の製造における、品質試験（あるいは、品質試験を担う部門）の役割を考えた場合、出荷判定の妥当性を与えるデータの提供、製造プロセスの恒常的維持管理、試験方法の維持管理、などの役割を挙げることが出来るが、特に、実証によって客観的な判断を行うためのデータを与えていることの意義は重要である。

そのため、試験の実施にあたっては、人為的ミスの排除、試料・データ等の混用の防止、試験のプロセスに科学的根拠・妥当性を持たせる、等の点に配慮することが重要になるものと考えられる。

ところで、現行GMPの品質試験に係る規定は、その多様性も手伝ってか、ソフト関連も含め、上述の薬局等構造設備規則に見られるような、かなり包括的なものにとどまり、具体的な記載に乏しい傾向にある。

本来、GMPの主旨から見て、人為的ミスの排除などに代表される管理上有効な遵守事項を、出来るかぎり明確に定めておくことは、実行する立場から見ると大変重要と考えられる。

そこで、今回、我々は、GMPという枠組みにおける、品質試験に係る「試験室管理」のあり方について、品質試験業務全般を俯瞰して、適切な業務のあり方、業務管理のあり方が如何にあるべきかを示し、GMP、あるいは、その下位概念として、具体性をもったガイドラインやマニュアル類の整備を図るための検討を行うこととした。

本分科会（分科会・Dグループ）の構成員については、行政及び製薬企業の双方の観点から意見集約が行えるように配慮し、行政の試験機関及び企業の関連部門から人員を選定した。

平成14年度の検討としては、実際の製薬企業の品質試験部門に対するアンケートを実施し、品質試験に係る業務のあり方を客観的に把握することを主な作業とした。

2 検討目標

上述したように、本分科会の検討対象は、医薬品の「品質保証システム」の中において、かなり具体的な範囲として、「試験室管理」とした。

検討を行うに当たり、その方向性として、次のような点を掲げた。

まず、現状認識として、「国際化等の著しい時代変化の中で、現在のGMPが形骸化しつつある虞がある。」「その流れの中で、薬事法が大幅な改正を実施する等、大きな変換点を迎えている。」等といった点を踏まえたうえで、品質試験室における現状解析を通して、試験業務の管理、データの管理の Good practice についての検討を行うこと。

また、規格外れ値に対する対応、試験法の移管時の対応、試験法の変更管理など、さらに、市販後の安定性試験への対応など、時代のニーズや国際化の中で対応を求められている、GMP上の新たな概念について、品質試験を行う上でのあり方について検討を行うこと。

さらに、検討から得られた結果について、現行のGMPと比肩し、その過不足を考慮してGMPに付加あるいは強化すべき点を抽出し、具体的な Good practice をガイドライン等へ結び付けて行くこと。

3 検討方法（当初計画）

平成14年度の検討作業については、下記のような方法に基づいて実施することとした。

1) process mapping の作成・重要なポイントの抽出。

実際の品質試験室での業務の流れを図（process map）に整理する。なお、この際、業務は一般的に「品質試験室」で行われる業務を対象として、出来るだけ普遍的なものをイメージする。

得られた process map から、GMP上、どの点が重要になるかを判断し、抽出する。

2) 重要なポイントについての実態調査（アンケートの実施）

重要ポイントにおける具体的な実態を知るために、実際の事業所を対象にしたアンケートを実施し、現状を把握する。

3) アンケートの解析。

4) Good practice の検討。

アンケートの結果を踏まえて、品質試験室にどのような Good practice が必要かを検討し、企業向けのガイドライン、行政査察マニュアル等の作成の基礎資料とする。

5) 現行省令に対する提言。

など。

4 検討作業の内容

1) 分科会の作業経過

平成14年度における本分科会の検討作業の経過を、別紙1にまとめた。前項（「3 検討方法」）の流れに沿って、グループ・ミーティングなどを重ねることにより、分科会内での意見交換を図りながら作業を実施した。

2) process mapping

process map を作成するに当たっては、事前に「試験室で扱う試験のどこまでを検討対象の範囲とするか？」という議論があったが、個別の試験を詳細にイメージするのではなく、出来るだけ品質試験室で一般的に行われる操作について、試験の立案から総合判定、及びそれ以降の参考品の管理までを、一連の流れとしてイメージすることとして、作成を行った。

最終的な process map 上の項目と、そこから抽出したポイントを別紙 2 に記した。また、process map を作成する議論の過程で、次のような点については、検討を行う上で特に留意が必要であろうとの認識を得た。

品質試験を実施するにあたり、工程検査結果の確認（製造工程の確認）をどの時点で取り入れるか？

試験結果の流用（工場内、工場間、外部試験機関利用、同一ロット購入時等）については、どのように取り入れていくか、管理するか？

試験装置の校正、点検、設備の管理をどのようにしていくか？

標準品のトレーサビリティをどのように保証するか？

OOS 発生時、最終的に規格外と判定するまでのプロセスをどのように構築していくか？

【例】異常値発見 担当者による操作方法、計算結果の確認 管理者に報告 試験法に問題がないかどうか調査 分析・解析上の問題かどうか、再試験の必要がないか確認 再試験製品、製造上の問題かどうかを調査 結果を総合判定 製品に関する安定性モニタリングシステムの設置をどう考えていくか？

ICH Q7A「原薬 GMP のガイドライン」で示されている、原薬の安定性試験プログラムを参考に、取り入れていく必要があるのではないか。など。

3) アンケートについて

アンケートは、以下のように実施した。

アンケートの目的・経緯

前述したように、アンケートは、process map から抽出した重要ポイントなど、GMP に係る各設問について、実際の事業所における具体的な対応状況を知ることが目的とした。このため、回答は、原則として品質管理試験を実施している、あるいは熟知している各事業所の担当部門等で行うことを念頭において作成した。

設問は、会社概要等に係る全般的事項を設けたほか、GMP ハード関連事項として 1 ~ 3 項（+ 自由意見） GMP ソフト関連事項として 1 ~ 16（+ 自由意見）から構成し、選択式の設問と記述式の設問を並置した。なお、記述式の設問については、極力、記述例を附し、より具体的な解答が得られるように心掛けた。

最終的に作成したアンケートの設問項目を別紙 3 に記した。また、アンケート（調査表）を別添資料 1 とした。

調査方法

アンケートは、東京医薬品工業協会及び大阪医薬品協会の事務局をとおして、各 GMP 委員会加盟会社に回答の協力をお願いした。

回答各社の匿名性を担保し、かつ、率直な回答を得るために、回答は、全て電子ファイル上で行うこととし、『「試験室管理のあり方」に関するアンケート調査』と題して、「調査票」及び「回答表」の二つのファイルを各協会事務局へ電子メールで送付し、各事務局から加盟会社へファイルを配布してもらった。

また、回答の回収についても、各事務局で個別の会社名等、具体的な特定の出来る情報をマスキングしてもらった後、回答内容だけを磁気媒体として送付してもらった。

回収した回答については、全て分科会構成員間で分担して集計を行った。

結果

最終的に、東京医薬品工業協会（GMP委員会加盟社）の43社45事業所、大阪医薬品協会（GMP委員会加盟社）の50社50事業所から、アンケートの回答があった。

各項目の回答のまとめを、別添資料2とした。

考察

各項目回答に対する考察を「結果及び考察」として、別紙4に記した。

なお、アンケート回答に対する考察の要約は、次のとおりである。

【アンケートの考察（要約）】

A ハード関連

1 施設の管理 ; 2 高度理化学機器 ; 3 測定器具 ; 自由意見

* 試験室の施設設備については、各社の必要に応じて整備が図られている状況がうかがわれた。特に注意が必要と考えられるのは、例えば、「吸湿性の検体を低湿度下で管理する」と言った、施設設備の環境条件が、試験結果に直接影響を及ぼす可能性のある場合であろう。十分な施設設備が有されているかどうかの客観的な判断も重要になると考えられる。「指定試験検査機関」の利用率が約4割程度あることから考えて、制度解消後の委託試験における管理にも注意が必要である。

また、現状では大部分の事業所で、参考品保管専用のための専用施設設備が設けられているが、多様な試験形態が可能になった場合の、施設管理に対する何らかのガイドラインが必要になる可能性もある。

なお、試験温度等、管理実態に即した法規制を要望する意見もあり、別途、考えるべきものと思われる。

B ソフト関連

1 検体の採取 ; 2 検体の出納記録

* アンケート回答会社から、逆に具体的な検体採取方法に対する質問などもあり、何らかのガイドラインのニーズが伺えた。また、今後の試験実施形態の多様化を考えると、製造現場での試料採取に対するGMP上の規定をより具体化したり、ガイドラインを用意しておく必要が考えられる。

3 製造工程の品質管理

回答からは、製造工程の逸脱時における品質試験室の対応が、かなり柔軟に行われている様子うかがわれた。今後の試験実施形態の多様化を考えた場合、現在の対応をもカバーできる、総合的な品質保証システムの構築が重要になると思われる。

4 試験の実施

4 - 1 技術移転

* 「試験法のバリデーション」に対する各社での認識の多様性が伺われた。公的試験法を用いる場合、約7割が特段のバリデーションを行わずに用いており、新たな試験法を導入する際の、確認行為に対する何らかのガイドラインの必要性を示唆した。

4 - 2 試験担当者 ; 4 - 3 試験方法 ; 4 - 4 試験項目

* 試験者の認定は約半分の事業所で行われていた。試験実施形態の多様化に対処するためには、「教育訓練」が重厚なポイントになることが予想される。実施される試験のクオリティを保つために、GMPがどうあるべきかを考える必要もあろう。

5 試験検査設備及び器具の点検

* 使用上の取り決めを、出来るだけ具体的に明文化しておくことの重要性が伺われた。

6 標準品の管理 ; 7 試薬・試液の管理

* 管理に対する意識は各事業所ともかなり高いと思われるものの、試薬の使用期限の具体的な根拠設定などには困っている実情も伺われた。標準品等、管理上、多くの注意を払うべき対象と考えられ、管理に対するガイドラインを検討する必要性は高いと思われる。

8 試験の記録

8 - 1 生データ

* ダブルチェックに対する意識は、かなり高い実態が伺われた。しかし、「人手が無い」等、中小規模事業所での問題も残っている。一方、コンピュータ化の普及に伴い、その管理方法は課題になると考えられる。生データのトレーサビリティについては、確実な追跡が出来るよう、何らかのルール作りが必要になる可能性が高い。

8 - 2 規格外データ(OOS)の取扱い

* 多くの事業所で、その重要性が認識されており、一定のルール作りを行っているようであるが、事業所間での取扱形態は、かなりまちまちであり、より妥当性の高い取扱方法を議論する必要がある。

8 - 3 社内規格

* 使用期限内の品質確保を目的に設定している事業所が多かった。ただし、設定方法はかなりまちまちであり、より妥当性の高い設定方法を議論する必要性が伺われた。

9 他の試験検査設備の利用 ; 10 メーカー成績の利用

* 約半分の事業所で、他の試験検査設備を利用していた。しかし、その適合性を確認しているところは概して少ないように思われた。特に「指定試験検査機関」であることを理由に、無条件に結果を信頼する傾向もあり、今後、試験実施施設の多様化が進むとなると、様々な問題が生じる可能性も指摘できる。

また、メーカーの試験成績についても、自社確認を全く行っていないケースもあり、問題の生じる可能性が否定できない。

11 工程管理値の利用 ; 12 総合判定

* 総合判定時には、約7割の事業所が生データの確認まで含めた見直しを実施しており、かなり慎重な判断を行っている様子が伺われた。

13 参考品の管理

* 6割弱の事業所で、参考品の品質を定期的に評価していた。評価の具体的な内容の問題もあるが、試験実施形態が多様化した際にも、品質に対する適切な対応が図ることの出来るシステムが必要であろう。

14 添加物及び直接容器の使用期限

* 管理を行うことに対する意思はかなり高いものの、現実的な対応に苦慮している状況がうかがわ

れた。

15 市販後の安定性試験

* 日本では、収去検査で偶然に安定性の問題が見つかる例もある。また、米国では医療用医薬品の回収の約 30%が安定性の問題であるとの報告もある。当初、想定していなかった安定性の問題を速やかに発見し、不良品の流通を防ぐためには、恒常的な安定性のモニタリングを実施し、製造及び品質管理において適切な対応を行うことの出来るプログラムを作成することが望まれる。

16 試験室管理に関する変更管理の手順

* 事業所全体の製造管理上の変更管理手順は持っていない、試験室のレベルでの具体的な手順を持っている事業所は少ないことが示唆された。今後は、試験実施形態に即した、変更管理の対応手順についての何らかのガイドラインが必要になると考えられる。

4) 現行省令に対する提言

アンケートの回答集計及び考察を通して、現行の GMP 省令に付加あるいは強化すべき点についての議論を行った。

その結果、現行省令に対する提言として、以下の項目について、付加あるいは強化を提案した。なお、各項目に対して、本分科会で作成した試案を別紙 5 に記した。

- 「保存品・参考品の管理」の一層の具体化。
- 「品質試験に係る施設・設備」のあり方及び管理の明確化。
- 「試験品の採取」方法等の一層の具体化。
- 「逸脱（OOS など）」への対処の明文化。
- 「(試験法の)技術移管」の対処の明文化。
- 「試験法の検証(バリデーション)」の明確化。
- 「データの保証」の担保。
- 「データのトレーサビリティ」の担保。
- 「市販後安定性」の確保。
- 「(試験室における)変更管理」の明文化。
- 「年次報告」システムの導入。

5) ガイドラインについて

前項と同様にして、アンケートの回答集計及び考察を通して、ガイドライン等を整備すべき点についての議論を行い、次のような点について、ガイドライン等の整備の必要があると判断した。

品質試験室の一般的管理要件。例：施設設備の管理方法、検体の採取方法、標準品や試薬・試液の管理方法、生データのチェック、トレーサビリティ、試験室における変更管理の対処方法など。

規格はずれデータ、再試験、再試料採取に関すること。例：規格はずれ値の取扱い、対処手法など。市販後安定性の確保に関すること。

試験法の検証及び試験結果の評価に関すること。例：試験法移管時の検証のあり方、社内規格の設定、総合判定の手法など。
など。

4 考察

平成14年度の検討作業として、品質試験に係る業務の実態を客観的に把握するために、process map を作成し、その工程中から抽出した重要と考えられる項目について、実際の製薬企業の品質試験部門に対するアンケートを実施した。

品質試験に係る分野は、具体的な試験内容が多岐にわたることから、包括的なGMPの括りの中で、製造分野などに比較して現場の裁量に任されてきた部分が、かなり大きいことが考えられる。

また、実際の試験内容については、社内秘的なものとして扱われる傾向にあり、具体的な内容をオープンに議論する機会は、かなり少ないものと推測される。そのため、品質管理の方法に関しても、各社毎に独自の考え方で実施されている可能性や、それが相互的・客観的な評価を得ないままに行われていることも考えられる。

今回、アンケート調査を行うことによって、現場における品質試験に係る実態が、ある程度把握出来たものと考えられる。今後、さらに実態を解析しつつ、品質試験業務がどのようにあることが望ましいのかを検討して行く必要がある。

また、製薬企業全体の現状が広く認識されることは、品質管理に対する各企業の客観的な現状認識にも繋がるのが考えられ、その面での意義も大きい。

なお、今年度の検討を総括すると、次のような反省点が挙げられる。

アンケートにより、試験室業務の実態を把握する上での貴重な回答を多数得ることが出来たが、設問が多岐にわたった関係上、短期間に詳細な解析を行うことは難しく、踏み込んだ議論を十分に尽くすには、若干時間が不足していた。

一部回答によって、アンケートの設問意図が十分伝わりきらないものがあった。また、事後的に、関連して問うておくべきであった項目等が考えられたものがあった。

本研究班の他の検討グループとの連携が十分とは言い難く、アンケートの回答等が何らかの検討材料として提供できていれば、更なる活用が可能であったかもしれない。
など。

今回の検討を踏まえたくうえで、今後の検討課題として、次のような点を挙げる事が出来る。

GMP上、本来の品質試験室の役割に照らして、重要なものが何であるのか、また、品質試験室の管理がどのように行われるべきなのかを、出来るだけ明確にして、認識された問題に対応できるような有効性の高いガイドラインやマニュアル類の整備を図る必要がある。

また、純粋に理化学的な分析試験のみならず、生化学的な試験、微生物、動物、培養細胞などを用いた試験、あるいは、工程管理的な試験や環境試験など、様々な内容や場合に依じた good practice を提供出来るような検討を展開して行く必要がある。

さらに、薬事法そのものが大幅に改正された関係から、政省令等の内容も遠からず大きく変わる可能性があり、現場における GMP の規制との整合性を確認しつつ、現実に沿った検討を行う必要がある。

謝辞

アンケートの実施に際し、多大の御協力を賜りました、日薬連 GMP 委員会 長江晴男様（ゼリア新薬工業㈱）、大阪医薬品協会 GMP 委員会 山田博忠様（住友製薬㈱）、同事務局 一坪伸介様、東京医薬品工業協会 GMP 委員会 松原俊彦様（山之内製薬㈱）、同事務局 鏡石明弘様に深謝致します。

また、アンケート及びパイロット用アンケートの回答に御協力いただきました関係者の皆様に、厚く御礼申し上げます。

(別紙 1)

平成 14 年度分科会・D グループ作業経過

- 2002.09.13(金) 厚生労働科学研究班Dグループについての打ち合わせ(於:国衛研・薬品部)
~ プロセス・マップ案の作成作業
- 2002.10.07(月) 第1回 Dグループ・ミーティング(於:国衛研・薬品部)
- 2002.10.08(火) プロセス・マップ作成
- 2002.10.09(水) 全体会議(於:国衛研・会議室)
- 2002.10.31(木) アンケート原案作成
- 2002.11.08(金) 第2回 Dグループ・ミーティング(於:国衛研・薬品部)
- 2002.11.13(水) アンケート修正案作成
- 2002.11.18(月) 第3回 Dグループ・ミーティング(於:国衛研・薬品部)
- 2002.11.21(木) アンケート・パイロット版発送(研究事業各分科会の数社あて)~11.27
- 2002.11.26(火) 日薬連・薬事法改正講習会(於:九段会館)
- 2002.12.05(木) アンケート正式発送(東薬工及び大薬協のGMP委員会加盟各社あて)
~2003.01.08(水)
- 2002.12.11(水) 中間報告会(於:国衛研・会議室)
- 2003.01.10(金) 東薬工及び大薬協事務局からのアンケート回答の送付
(東薬工:43社45事業所、大薬協:50社50事業所)
- 2003.01.14(火)~ アンケート回答の集計作業 及び 考察
- 2003.01.24(月) 第4回 Dグループ・ミーティング(於:国衛研 薬品部)
- 2003.01.29(水) GMP省令への提言を纏めるための会議(於:国衛研 薬品部)
- 2003.02.18(火) 全体会議(平成14年度報告会)(於:国衛研 会議室)
- 2003.02.27(木) 第5回 Dグループ・ミーティング(於:国衛研 薬品部)
- 2003.03.31(月) 分科会報告書提出

(別紙 2)

品質管理室における典型的作業のプロセスマッピング - 各プロセスにおける重要ポイントの抽出 -

1. 試験立案
 - ・ 試験計画書作成、承認システム
 - ・ 試験法 SOP 及び試験に関する操作全般の SOP があることの確認
 - ・ 試験法バリデーションデータがあることの確認
2. 検体採取
 - ・ 母体の均一性の確認
 - ・ 採取記録 (採取者、採取年月日、採取場所等)
3. 検体の配布
 - ・ 検体の同定 / 確認
 - ・ 配布記録 (出納、配布者、配布年月日等)
 - ・ 保存方法 / 場所
 - ・ 検体と対応する試験法 SOP の確認
4. 試験の実施
 - ・ 実施許可、承認のシステム
 - ・ 試験法 SOP に従った操作であることの確認
 - ・ 試験装置 / 設備の適合性確認
 - ・ 試薬、試液の適合性確認
 - ・ 標準品の管理
5. 試験データの記録・解析
 - ・ 生データの取り扱い、記録 / 保管方法
 - ・ 第三者によるデータ確認システム
 - ・ 結果の報告システム
 - ・ 異常値 (OOS) の取り扱い
 - ・ 再試験の判断
 - ・ 成績書の作成
6. 総合判定
 - ・ 判定結果の報告、承認システム
7. 表示ラベルの管理
 - ・ 出納、なつ印
8. 参考品管理
 - ・ 採取記録 / 出納管理
 - ・ 保存条件
 - ・ 保存中の品質確認 (安定性モニタリングシステムの設置)

「品質試験室のあり方」に関するアンケート調査の目次

はじめに

A ハード関連

- 1 施設の管理
- 2 高度理化学機器
- 3 測定器具
- 自由意見

B ソフト関連

- 1 検体の採取
- 2 検体の出納記録
- 3 製造工程の品質確認
- 4 試験の実施
- 5 試験検査設備及び器具の点検
- 6 標準品の管理
- 7 試薬・試液の管理
- 8 試験の記録
- 9 他の試験検査設備の利用
- 10 メーカー成績の利用
- 11 工程管理値の利用
- 12 総合判定
- 13 参考品の管理
- 14 添加剤及び直接容器の使用期限
- 15 市販後の安定性試験
- 16 試験室管理に関する変更管理の手順
- 自由意見

全体を通して

(別紙 4)

「試験室管理のあり方」に関するアンケート・結果及び考察

A ハード関連

1 施設の管理

：検体採取室は、8 割以上の事業所が有していた。

理化学試験施設では、秤量室は約 7 割、分析機器室は 9 割以上の事業所が有していた。

また、注射剤製造 46 事業所中、不溶性微粒子測定室は 61%の事業所が有していた。

その他の施設として、分解室(ドラフト)、資料調製室、低温・低湿室、前処理室、灰化室、不溶性異物試験室、外用剤物性測定室、安定性測定室を有していた。

クリーンベンチ・ブースはクラス 100 で管理されており、吸湿性のものを扱う施設では湿度を低くして管理していた。

医薬品の試験は、日局・通則 19 で常温(15～25)で行うよう規定されているが、上限を 28 にしている事業所が多く見受けられた。何らかの対応が必要と考えられる。

微生物試験施設は 9 割の事業所が有していた。そのうち無菌試験を行っている事業所は 65 で、注射剤(46)及び点眼剤(18)を製造している事業所数にほぼ等しい。その試験施設として、微生物測定室 63、無菌室 51 であり、微生物測定室で無菌試験を行っていることが示唆された。

動物試験施設を有している事業所は 31 で、試験の必要はあるが有していない事業所は 19 であり、合計 50 は注射剤製造事業所数 46 とほぼ等しい。ほとんどが製造施設から独立しており、そのバリアシステムは多くが、室圧管理、動物の搬出入、人の出入りを採用していた。

微生物試験と動物試験で、厚生大臣の指定を受けていない試験機関に依頼している事業所が 5 社あるが、これは自主的に設定したことによるものと思われる。

参考品保管の専用の施設・設備は 9 割の事業所が有していた。

市販後安定性試験用検体保管の専用施設・設備は 6 割の事業所が有していた。市販後の品質の確保については、多くの会社を実施していることが示唆された。

2 高度理化学機器

2 - 1 整備状況

：約 8 割以上の事業所で、自動旋光計、フーリエ変換赤外分光光度計、ガスクロマトグラフ装置、高速液体クロマトグラフ装置、電位差滴定装置、紫外・可視分光光度計を有していた。原子吸光度計も 7 割弱が所有していた。総じて製造品目に応じた日常的な品質管理に必要な機器については、最低限試験室内に揃えている印象であった。

一方、ラマンスペクトル装置、ラジオイムノアッセイ装置、流動電位検出/イオン会合滴定装置を所有すると答えた事業所はなかった。分析技術と測定機器の進歩に伴い、高度理化学機器としての位置付けを見直す必要があるのではないかと思われる。

2 - 2 依頼先

：多くは自社内他施設、もしくは指定試験検査機関を利用していたが、原薬メーカー、試験検査担当者数に比して製造品目数が多い試験室等、全体の約 1 割で指定外試験検査機関を利用していた。現状、全体の約 4 割が指定試験検査機関を利用しているので、本制度がなくなったあとの受け皿（試験委託先）についても、適切な試験室管理を求めていく必要があると思われる。

3 測定器具

：容積計の乾燥については、多くが 80 未満、うち約半数で室温乾燥を採用しており、具体的温度は 30~40 の指定が多かった。原薬メーカー 1 社で 105 以上の管理例があったものの、容積計の管理としては概ね適切ではないかと思われた。

自由意見

：試験室の温度管理指定（日局 15 ~25 ）を 15 ~28 とする提案（夏場の省エネ対策）分析機器のキャリブレーションにどの程度対応すべきかなど、試験室の現場から率直な意見が挙げられた。

B ソフト関連

1 検体の採取

1 - 1 検体数

：原薬、製剤とも「ロット内の均質性を確認している」理由で n=1 を採用している事業所が最も多かった。「c GMP、EUGMP に準じる」理由で n+1 を採用するケースも多く、出荷先が国内か国外かで、採取方法も分かれた結果となった。また、「当初は n+1 で実施し、均一性が確認されたら n=1 とする」との回答も数社から挙げられた。一方で、「採取時間の短縮」「運用上可能なラインとして」n=1 を採用する事業所、n=3 として「特に理由はない」とする事業所、質問の意図が汲み取れなかった事業所（試験に必要な量等の回答）も見受けられた。

直接容器については、各事業所独自の設定が半数以上を占めたが、JIS 抜き取り検査法や国際的な抜き取り規格（ANSI/ASQC Z1.4）の採用が目立った。反面、原薬同様「同一ロット、同一入庫日のものはすべて同一であるとの考え」で n=1 とする事業所もあった。これらの回答から、検体採取に対する意識は、会社によってかなり異なっている現状が浮き彫りとなった。総じて選択理由の無記入が多く（全体の約 2 割）明確な理由がないまま採取方法を決めている懸念も感じられた。

1 - 2 検体採取者

：購入品である原薬、添加剤、資材は、主に品質管理部門が担当しており、添付サンプルで対応している場合があった。事業所内で取扱う最終製品、中間製品、生産用水、環境測定（塵埃）は製造担当者が採取する割合がほぼ半数を占め、業務上の効率面からと思われる実情が見えた。検体採取に対する教育の必要性が感じられる。

1 - 3 検体採取認定制度

：半数近くの事業所で認定制度を設けており、検体採取者の位置付けを意識した管理を行っていた。認定制度の大多数は「教育訓練」「認定・指名書」をセットとしたものであった。どちらか一方のみの施設も若干あった。認定者については品質管理責任者がほとんどであった（品質管理部長、教育訓練責任者という例もあり）。一方、製造品目数や試験検査担当者数が中大規模であっても、制度自体

設けていない事業所もあった。検体採取は品質試験の重要要素の一つであるため、職務内容を明確にし重要性を意識づけるためにも、認定制度の必要性がもっと議論されても良いのではないかと思われる。

1 - 4 検体の同定

：9割近くの事業所で検体表示ラベルを採用していた。さらにバーコードと併用の事業所も若干見受けられた。「サンプリング指示書（検体採取指示書）とラベルの照合」といった、確実性向上にむけさらに踏み込んだシステムを採用している事業所も3社あった。

2 検体の出納記録

：9割近くの事業所で検体出納記録を作成していた。その内容は、「日付」、「採取者」、「採取量」が主要な項目であった。一方、「検体採取記録及び試験用記録に記載するので出納記録は作成しない」とする施設もあったが、何らかの形態で検体の使用に関する管理はされていると思われる。

その他の記録内容として多かったのは「ロット番号」であったが、「使用目的」、「試験項目名」、「廃棄記録」等の記載もあり、管理上参考になるとと思われる。

3 製造工程の品質確認

：製造工程の逸脱について、品質管理部門がどのように関与し、対処しているかを聞いた設問。

「製造工程の逸脱」という言葉が適当であったか？また、その定義が事業所によってまちまちである可能性は残るものの、回答では品質試験室に何らかの報告システムを取っているところが大半であり、取っていないとする事業所でも、品質保証部門での対応や全社的な対応を取るところや、逸脱の程度によって品質管理部門への報告を判断するところなどが見うけられ、ほとんどの事業所で、製造工程において何らかのトラブルがあった場合には、品質管理部門を含めた対応が図られている実態が明らかになった。

また、回答から判断する限り、品質管理部門における具体的な対処方法は、定型的な選択というよりも、逸脱の程度、内容などにより、柔軟に行われているものと推測された。

今後、薬事法の改正により、品質試験の実施形態の多様化が予想されるが、「品質管理部門の、製造部門など他の部門からの独立」という考え方のもとに、「試験を実施することの独立性」と「品質管理の観点から総合的な判断を下す」という2点から、品質保証のシステムが構築される必要があると示唆される。

4 試験室の管理

4 1 技術移転

：試験室間で試験法の移管を行う場合、実態としてどのような確認行為が行われているのかを調査する項目として設問を設けた。

新薬申請時には、試験法の開発に伴って「分析法バリデーション」が実施されるが、試験法を試験室に導入する場合に実施すべき詳細な事項は明確でない。

いわゆる申請時の「バリデーション」と、広義の意味での「バリデーション」あるいは「スータビリティ」などの言葉は、時に混用されている。

今回のアンケートからは、新たに試験法を導入する場合、「分析法バリデーション」を実施すると回答した事業所も数社あったが、多くは室間、繰り返しなどの再現性を確認するという回答であった。

バリデートされた試験法を適切に使うには、試験法バリデーションの確認、適切な技術移転、試験実行時の適格性評価が必須であると考えられる。自社製品に関しては、それらのステップがほぼ行われているようであるが、公定書収載試験法に関しては十分に行われていないようである。この理由として、「公定書の試験法はバリデートされている」との意見をあげた事業所が過半数であった。当初のバリデーションだけでは、各事業所で再現できることまでを保証することは出来ないため、公定書の試験法であっても何らかの確認行為は行うべきであろう。

今後は、適切なガイドライン等に基づいて、一定の確認行為が実施されることが望まれる。

4 - 2 試験担当者

：試験担当者の信頼性をどのように担保するかを調査する項目。

「資格要件」については、ほとんど（8割程度）の社で「設けていない」としているが、たとえパートタイムや派遣社員であっても、各社の基準に基づいて採用されていると推測されることを考えると、全く何の要件もないと見るべきではないと考えられる。

「認定制度」については、ほぼ半数の事業所が「設けている」と回答している。認定するしないにかかわらず、試験実務は、文章のやりとりよりも、実地に伝承的に伝えられる場合がかなりあると想像され、「職人的」な技術において試験結果を担保する傾向は否めないものと思われる。それをどのように客観的に認定するかは、きちんと考えるべき問題かもしれない。

「教育訓練」は、定期的、不定期的に施されているが、社外的な教育訓練もかなり広く行われているようである。会社として他人任せにならない程度に、また、広く外部の情報を取り入れられる程度に、バランスを取りながら行う必要があると思われる。

何れにせよ、試験担当者のクオリティを保つことは、会社の責務として「good practical」に実施される必要のある問題であろう。

4 - 3 試験方法

：多くの試験担当者は、試験指図書や計画書などの書面によって、試験を特定し、SOP等によって試験法あるいは規格を確認している傾向にある。コンピュータ等の利用もいくつかの事業所で確認された。

問題は、正しい書類に基づいて確認しているかどうかの担保であるが、回答からはそこまでの具体的な内容を確認することは出来なかった。

また、承認書以外の試験方法の採用は、6割程度の事業所が行っていた。回答内容からは、製品が多かったものの、原薬、添加剤にもわたっている様子が伺えた。

4 - 4 試験項目

：自主試験の設定については、9割程度の事業所が行っており、製品、原薬、添加剤に幅広く行われていた。内容も多岐にわたっており、各社の実情に併せて、必要な試験を取り入れているものと推測される。

5 試験検査設備及び器具の点検

：「点検結果を試験検査設備及び器具に表示していますか？」という問いに対しては、大部分の会社（約90%）が「表示している」と答えていたが、器具の使用の具体的な管理について回答があったのはわずか13社のみであった。表示していない事業所では、点検記録を規格試験成績書の作成前に

確認しているとの回答が 6 事業所であり、点検期限の切れた機器を試験室から運び出し使用できなくするとした回答が 1 事業所であった。機器については単に検査結果を表示するだけでなく、使用上の具体的な取り決めを文書にしておく必要があることを認識してもらう必要があると思われる。

6 標準品の管理

：標準品のラベルには名称と使用期限が、購入品の場合はこれに加えて調整日がほとんどの場合記載されていた。その他で最も多かった回答はロット番号であった。バーコードを貼っている会社は 1 社のみで、試薬管理の OA 化はまだあまり進んでいないと思われる。記載内容の割合は、購入品及び自社品との間で大きな差は認められなかった。

7 試薬・試液の管理

：「試薬に関して、使用期限を定めていますか？」という問いに対しては、大部分の会社（約 90%）が「定めている」と答えたが、期限を定める際、何らかの方法で安定性を確認している会社は少数派であった。

8 試験の記録

8 - 1 生データ

：生データに関して、約 94%の事業所で試験担当者以外の人を確認（ダブルチェック）しており、その理由の上位は「信頼性向上のため」及び「第三者に確認させることにより試験結果をより信頼性高く保証できるから」であった。具体的な確認項目は、記載漏れ、転記・入力ミス、計算ミスのチェックなどが多かった。記録方法は、約 50%の事業所で記録様式が定まっている用紙を用いているが、ワークシート（約 20%）、電子記録（約 15%）による方法も多かった。保存方法は品目ごと（約 38%）が最も高く、次いで製造番号ごと（約 34%）及び日付順（11%）であった。トレース方法は保存方法に応じたファイルより検索するシステム、又はコンピュータなどのデータベースから検索する手法がほとんどであった。迅速に生データを取り出す工夫としては、ファイリングシステムなどの管理形態による迅速化の実施やオンライン化などが挙げられた。なお、約 75%の事業所で、使用した測定機器の情報を生データに記載していた。オンライン化による迅速な検索システムが整備されて場合、例えば全ての生データに関して、オンライン化によるファイリングシステムが構築されている場合、システムダウンへの対策など生データの管理保守体制の強化が懸念される。

8 - 2 規格外データ（OOS）の取扱

：OOS の定義は、約 43%の事業所で社内規格を外れたものとしており、次いで約 30%の事業所で承認規格を外れたものとしている。その他では、バリデートされた管理限界を逸脱したデータ及び試験担当者の手技的ミス並びに測定機器の異常なども挙げられた。全事業所のうち、約 83%で OOS の取り扱い手順書を定めており、具体的には管理者に報告するとした手順がほとんどであり、さらに原因究明などの調査及び再試験を行うなどが付加的な回答であった。規格外に関して報告するシステム（規格外報告書）などは約 80%の事業所で確立していた。再試験、再サンプリングについては、約 83%の事業所で手順書を定めていた。OOS の取り扱いについては、多くの事業所でその重要性は認識しているものの、取り扱いの形態は各社様々であり、少なくともより妥当性の高い取り扱いの形態を議論し、提案していく必要があると思われる。

8 - 3 社内規格

：社内規格を設定している事業所では、(安定性、分析法の再現性等を考慮して)承認規格の内側で経験的に決めている、予測的又は回顧的バリデーション結果から設定するなどの回答が得られた。また試験結果が承認規格は満足するが、社内規格を超えるようなケースでは、(追加試験後に)責任者の判断で決定する、OOS 調査後合否の判定を行うなどが挙げられたが、導入者側の意向を聴取して決定するとの意見も見られた。社内規格の設定方法は各事業所まちまちであり、今後より妥当な設定方法について議論を行う余地があると考えられる。安定性を主として考慮している事業所では、工程に対するアラートという意義よりも使用期限内の品質の保持を目的とする場合が多く、このような場合の対応はいきなり不合格という場合もあり、品質管理データを工程に反映させる意識のないところも見られた。

9 他の試験検査設備の利用

：自社以外の試験検査設備について、利用していると回答した事業所は約 46%であり、ほぼ半数であった。利用している場合、その試験検査設備の適合性を確認しているのは 60%であり、約 40%の事業所で適合性を確認していなかった。確認内容としては、厚生労働大臣指定機関であることの確認、訪問等による調査、試験法の移管(データの同等性)の評価、試験室への査察などであった。利用している試験項目は、製品では発熱性物質試験など動物試験が主であった。他の試験検査設備を利用する場合、適合性を確認している事業所は 30%程度であり、データの同等性などに対する認識不足が反映された結果となった。また厚生労働省指定検査機関であることから無条件に試験結果を信頼する傾向もあり、試験結果の信頼性の保証に対する認識の甘さも反映された結果となった。

10 メーカー成績の利用

：原薬や添加剤でメーカーの成績を利用している場合、確認試験以外に利用があったのは 7 割弱で、その内容は純度試験、示性値などの他、含量についてもメーカーの成績をそのまま利用し、自社で品質の確認を行わないケースも見られることから、品質の管理体制に問題が生じる可能性も考えられる。会社によっては受入時の確認体制を見直す必要があると思われた。

11 工程管理値の利用

：製造の工程管理の結果について、品質試験の成績へ利用していると回答した事業所は約 30%(27社)であり、約 67%が利用していない、約 4%が無回答であった。利用している場合、具体的な項目として、実容量、質量偏差、不溶性異物、硬度、充てん量、崩壊試験などが挙げられた。

12 総合判定

：品質管理責任者が総合判定を行う場合、試験記録書の確認、又は試験結果と生データの照査、試験結果のオンライン化で登録した規格を満足していることを確認との回答が目立った。ただ、本回答については試験の「成績」の確認と受け取った回答が多く、設問に工夫が必要であったと思われる。試験結果について、品質管理責任者が総合判定を行う場合、結果の要約及び必要と思われる生データの一部の確認を行う事業所が約 45%であり、結果の要約のみが約 30%、全ての生データを確認するとの回答が約 20%であった。7 割の事業所が生データを含めた見直しを行っており、バリデートには気を配っている様子がうかがえた。

1.3 参考品・保存品の管理

：57%が参考品の品質を定期的に評価している。そのうち、評価法としては約4分の3が外観以外の何らかの安定性評価項目を実施し、残りは外観による評価を行っているとの回答であった。下記の設問15項の「市販後の安定性試験」を行っていない事業所のほぼ全数が、参考品の評価も行っていないことが判明した。

収去試験、あるいは、自社の市販後安定性試験から異常値が見つかった場合には、当該製品の関連の参考品を適切に評価し、不具合に対しては適切な対応を取るべきであろう。

1.4 添加剤及び直接容器の使用期限

：添加剤については、80%以上が使用期限を決めており、約半数がメーカーあるいは自社の安定性成績を根拠としていた。具体的な使用期限は各社毎、独自に設定している実態が伺えた。短いところで受け入れ後3ヵ月、長くは3年間などと定め、期限に達すると再試験を行って品質を確認し再使用する、という回答が多かった。一方、直接容器については使用期限を決めていないとする事業所が約6割であった。使用期限を決める場合の根拠としても、「メーカー保証期間に従う」「過去の実績による」や無回答が目立ち、比較的受動的な実態が見受けられた。

添加剤や直接容器についても製品に準じた適切な管理が必要であり、その手順の明確化が求められるが、実際には数も多く、個別の詳細な検討も現実的とは言えないことから、一様の規定で済ませているところが多いものと推測される。添加剤、直接容器のメーカー側での検討が進むことも必要と考えられる。

1.5 市販後の安定性試験

：約85%が、有効期間を保証するために何らかの市販後安定性試験を行っていると回答している。ただ約15%が当初の3ロットを市販後安定性としているので、実質では約70%が市販後安定性の何らかのプログラムを持っていることになる。さらにその中の約3分の1の事業所で、市販後安定性試験データが包装の改良など、更なる変更の基礎データとされていた。

市販後安定性試験を行わない理由（12社が回答）としては、開発時（初期3ロットを含む）データで市販後の安定性が担保されるとするものが最も多く、また余力がないとの回答もあった。また、2社が海外輸出品のみについて市販後安定性を行っているとは回答していた。

過去の回収事例を検証した場合、研究開発（申請）段階での安定性データだけでは、市販製品すべての安定性を保証することは出来ないのではないか？との疑問が残るが、製造条件等の変更がある場合に安定性を確保していると回答している事業所が6社あった。

現在、日本では、市販後安定性についてはGMPの要件とされていないため、安定性問題による回収例が少なくなっている可能性があり、収去品の試験で偶然に安定性の問題が見つかる場合もある（なお、2002年度の医療用医薬品の回収事例141件中、21件（15%）が安定性に関係する回収事例であった。…「医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構」HPより）。また、米国では、医療用医薬品の回収の約30%が安定性の問題であったとのデータがある一方で、OTC品に関しては安定性モニターが義務付けられていないため、安定性問題による回収は少ないと報告されている。開発時の安定性データは、限られた製造実績に基づいたものであり、実生産開始後の製造条件の変動、原材料の品質変動が、想定外の安定性の問題を引き起こすことがある。

このような想定外の安定性の問題を、効果的に把握し、規格を満たさない医薬品を流通させないた

めには、恒常的な安定性のモニターが必要であろう。例えば、一年を通して生産したロットから、代表ロットの安定性試験を行い、そのデータと開発時の安定性データとの同等性を評価したとき、有効期間が保証できないデータが出た場合には、更にその他のロット参考品の評価を行い、市場流通品には適切な対応をすると同時に、安定性の問題の原因究明を基に、製造及び品質管理において適切な対応を行うなどのプログラムを持つことが望まれる。

今後、日本において市販後変更管理がどのように規定されるか（一部変更申請、届出、年次報告など）によるが、品質に影響を及ぼす変更は何らかの方法によって確認する必要がある。

1.6 試験室管理に関する変更管理の手順

：試験室管理の変更管理手順については、約 85%が持っていると回答していたが、その半数が妥当性の検討など、重要な要素を記述していなかった。また、試験法変更の手順を持たない事業所が、約 15%あったが、それらについては、具体的な試験室の変更管理手順がないものと考えられる。

このことから、多くの事業所で、事業所全体の一般的な変更管理手順はあるが、試験室レベルの具体的な手順を持っていないことが示唆される。

(別紙 5)

省令に盛るべき事項(分科会・案)

1 参考品・保存品の管理(*暫定)

製品について、ロットごとに予測される試験に必要かつ十分な量を、参考品として製造された日から 3 年間(当該製品である医薬品に関して有効期間の記載が義務づけられている場合には、その有効期間に 1 年(放射性医薬品にあつては、1 月)を加算した期間)適切な保管条件のもとで保存すること。ただし、ロットを構成しない医薬品については、品質管理基準書に方法を記載する。

参考品・保存品は、製品の保存条件に従って保存されなければならない。原則として、製品の参考品は市販されている製品と同一の包装形態で保存しなければならない。

(* 製品以外の原材料等の扱いに対する議論が煮詰まっていないため、「暫定」とした。)

2 品質試験に係る施設・設備

品質試験を実施し、データの信頼性を十分に保証することの出来る、適切な施設、設備、器具を備えた試験室を設置すること。

これらの施設、設備、器具は日常的に整備、点検、校正、補修され、適切に管理されていること。

3 試験品の採取

原料及び製品についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに、試験検査を行うのに必要かつ十分な検体を適切な採取検査基準に基づいて採取し、その記録を作成すること。

4 逸脱(OOSを含む)

(全般)すべての逸脱に対し適切な調査、妥当な説明を行い、適切な対応を図ると共に、監査証跡をもつ記録をとること。逸脱に関する手順を文書化しておくこと。

(試験室)...製造その他にも同類の省令項目が必要

すべての逸脱に対し適切な調査、妥当な説明を行い、製造部門、品質部門など、問題の所在を明らかにし、適切な対応を図るとともに、監査証跡をもつ記録をとること。

5 (試験法の)技術移転

試験法の妥当性を確認し、試験法の恒常性維持のため、バリデーションデータなどの妥当性を示す資料を入手、あるいは、それらの妥当性を自ら確認し、試験室を管理すること。

6 試験法の検証

品質試験に用いるすべての試験法の適合性を実際の使用条件で、証明し、記録すること。

7 データの保証

品質試験を実施する過程において得られるすべてのデータは、複数の人間によって確認され、適切

にその記録が作成されること。

8 データのトレーサビリティ

品質部門に関わるすべての記録は、互いの関連性が明確で容易に検索可能なシステムの下で適切に管理され、保管されなければならない。

9 市販後安定性

有効期間中の品質を保証するために、市販後の安定性試験のプログラムを構築すること。安定性試験により有効期間が保証できなくなる場合は、参考品の評価を行い、適切な対応をとらなければならない。

10 (試験室の)変更管理

試験室の手順を変更する場合は、変更の妥当性を製品品質に与える影響などを中心に検証し、実行しなければならない。すべての変更は妥当性及び実施の詳細を記録すること。

11 年次報告

(全般)製品毎に製造実績、安定性を含む品質試験結果、逸脱、変更等の要約を年次報告書にまとめること。

(試験室)製品毎に安定性を含む品質試験結果、逸脱、変更等の要約を年次報告書にまとめること。