

「医薬品品質関連厚生労働科学研究報告」 厚生労働科学研究班  
主任研究者 青柳伸男、奥田晴宏、 檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所）

“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”班は医薬品開発、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、グローバルに通用する指針を提供することを目的とした。14年度は、品質システム、薬事法制・ガイドラインのあり方、技術移転・変更管理、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。15年度には、前年度の成果をもとに“医薬品GMPガイダンス案”、“技術移転のガイドライン案”、“試験室管理ガイドライン案”を作成した。これらの案に対する意見募集を行い、寄せられた意見を考慮して今年度末までにガイドの発行を目指している。

上記研究の14年度の成果を踏まえ、“リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法・検証に関する研究”班を組織し、“規制管轄当局のGMP査察ガイドライン案”を作成した。国民に不適切な製品が渡る危険を回避するためのGMP基本方針と査察の実施方針11項目を提言した。GMP査察方針に基づき、GMP査察システム制度の導入とシステム制度に基づく査察手法と評価基準を提言した。さらに、GMP査察の根拠を明確にする目的で、薬事法に基づき、GMP査察の分類と査察プログラムを提言した。

“医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究”班は平成17年度薬事法施行を控え、申請書に記載すべき品質保証にとって必要な製造場所・製造方法等の記載の範囲を明らかにすることおよび一変承認申請事項と軽微変更届出事項を特定することを目的として研究を行った。医薬品の品質は最終製品の規格及び試験方法の適切な設定と工程管理によって保証される。本研究では主として新薬を対象として品質確保に必要な事項を検討したが、工程管理等、品質確保のために求められる事項は新薬、既存薬等を問わず、基本的には同じであるべきである。

品質システムを包括的に構築するため上記3研究班は積極的に連携をとり研究をすすめた。本講演では昨年度の成果、今年度の進捗を報告し、活発な議論を期待する。

# 医薬品品質関連厚生労働科学研究報告

主任研究者 青柳伸男、奥田晴宏、 檜山行雄

国立医薬品食品衛生研究所

リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する  
監査手法・検証に関する研究

医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究

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

日本PDA製薬学会第12回年会 平成16年11月10日

# 総合的な医薬品品質保証

(製品のLife Cycleを通じた品質確保)

背景

## 薬事法改正

販売承認業者の統括責任(製造委託自由化)  
GMP適合の承認要件への組み入れ

国内製造・輸入を単一ルール化・海外GMP査察

## CTD申請のベースの承認

製剤・製造プロセス設計、製造管理、添加物の管理、  
容器施栓系等の資料提出・製造工程管理の承認事項化。

研究目標

包括的 GMP ガイドライン 品質保証システム

## 最新の国際動向

製剤開発および製造科学  
Pharmaceutical Development and  
Manufacturing Science

リスクマネジメント

包括的 GMP 体系

製造所のGMPから研究開発、  
本社機能を含む全社的  
品質保証システムへ

成果

総合的な品質保証の実現、重点的な監査と効率的な行政システム  
メリハリの利いた製造管理とGMP査察、国際的整合性のある品質保証システム

# 適正な監査による医薬品，医療機器の品質保証

## 背景

薬事法改正

CTD申請

医薬品及び医療機器の開発，製造技術の進歩

- ・製造販売承認（製造委託，海外製造の増大）
- ・製造，品質管理の承認前，承認後の査察
- ・製法変更の査察

- ・医薬品の特性の多様化，複雑化
- ・医療機器の多様化，高度化
- ・製造技術の多様化，高度化

製造品目数の増大  
高機能製品の増大

膨大な数の製造施設と多様な品目に対し，いかに適切な査察活動を行い，品質保証すべきか？

## 研究目標

効率的で合理的な監査手法の確立

国際状況

- ・品質システム
- ・リスクを考慮した査察
- ・システム査察
- ・新しい工程分析技術の導入

GMP指針の作成

- ・変更管理の実態の把握
- ・査察の品質の格差

国内状況

査察ポリシーの確立

査察手法の構築

## 成果

- ・効率に優れた効果的な監査活動による医薬品，医療機器の品質保証
- ・機能性医薬品，高度医療機器の適切な査察手法による機能性保証

# 総合的な品質保証

(製品のLife Cycleを通じた品質確保)

背景

薬事法改正

製造(輸入)承認から製造販売承認へ  
GMP適合の承認要件への組み入れ

品質管理・製造工程の承認事項化

CTD様式による申請資料の作成義務化

製造(工程管理)、添加物の管理、容器施栓系  
等の資料提出

研究目標

承認範囲の拡大

最新の国際動向

Comparability of Biotechnological/  
Biological Products

リスク管理  
製剤開発の経緯

承認事項の切分け

軽微なもの 届出  
軽微でないもの 一変申請

成果

総合的な品質保証の実現、重点的な審査と効率的な行政システム  
メリハリの利いた製造管理とGMP査察、国際的整合性のある品質保証システム

## 「医薬品GMPガイドンス」研究班報告

研究班 座長 小山靖人（日本イーライリリー株式会社） 伊井義則（小野薬品工業株式会社） 石井勇司（静岡県庁） 香川一浩（東京都庁） 河村浩史（静岡県庁） 紀井良明（メルシャン株式会社） 栗原陽子（大阪府庁） 原 芳明（ザルトリウス株式会社） 柳原義彦（大阪府庁）

本研究の目的は、まもなく改正されるGMP省令の補完を目的とした、ICH Q7Aに相応の医薬品製剤におけるGMPガイドンスの提言である。その策定にあたっては、次の方針によることとした。

1. 現時点で最善・最適と見なされる医薬品の品質保証のあり方を標準化し、これからのGMPのあるべき姿を具体的に提言しようとするものであること。
2. GMPの包括的なガイドンスとして、GMPに求められる全ての要件を採り入れること。
3. 法的要件であるGMP省令に止まらず、国際的に確立し、あるいは共通認識が形成されつつある管理項目を積極的に評価・検討し採り入れること。例えば「品質マネジメント」、「変更管理」、「技術移転」等である。
4. 国際的な評価にも耐えうるよう、Q7A、あるいは欧米のGMP等との整合性にも配慮すること。
5. GMPの対象として、改正薬事法との関連で製造販売会社及び製造所（製造業者）の立場があるが、本研究では製造所を主体とする製造所の自立したGMPシステムの構築を目指した。
6. 無菌製剤や生物学的製剤のような、製剤特性に伴う特別な管理事項については、本ガイドンスでは取り上げず、他のガイドラインを参照すること。
7. 具体的な策定作業としては、本ガイドンスはQ7Aに準拠することとし、Q7A各条を製剤GMPの観点より検討して再構築すること。その上で、必要に応じて我が国のGMP省令との整合を図ること。

本ガイドンスでは各条を策定するにあたり、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するため、Q7A各条を次のように分類し、考察した。

Q7Aの記述内容に即して、本ガイドンスに採用できる事項

原薬に特有の事項であり、Q7Aそのままでは製剤を対象とする本ガイドンスに適用できない事項

Q7Aには規定がないが、本ガイドンスには規定すべき製剤特有の事項、又は現在の一般的なGMPの見地から規定すべき事項

さらに から を通して、我が国のGMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

尚、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するにあたり、Q7A全般に対して次の対応を行った。

- ・ Q7A各条における「中間体」と「原薬」を、それぞれ原則として「中間製品」ならびに「製品」と読み替えた。ただし、「原薬」を「医薬品」又は「製剤」とする等、文脈に応じた対応を行った。
- ・ Q7Aでは、例えば逸脱に係る事項等、同一事項が複数の条文に分散して記載されていることがある。本ガイダンスでは、原則として同一事項は主たる条文1箇所に集約するようにした。
- ・ Q7A各条に記載された事例のうち、原薬に特化したものについては必要に応じて製剤の事例に置き換えた。

このような策定方針と研究方法の下で研究を実施した結果、本ガイダンスは次のような特徴を有するものとなった。

1. 本ガイダンスは、GMP省令が適用される全ての医薬品を対象としていること。  
結果として、本ガイダンスの全ての項目が求められるものは、再審査期間中の新薬等となることが想定されるが、これ以外の医薬品についても、製造所や製品の特性等に応じて該当する事項について適用することが望まれること。
2. 本ガイダンスには、医薬品の製造管理及び品質管理に求められる全ての要件を採り入れるよう配慮したこと。このため、結果として、我が国の改正薬事法のもとでは、GQP省令において実施され得る事項等も含まれていること。ちなみに、改正薬事法下での製造所のあり方として、製造所の自立したGMPシステムの構築という観点から、受託製造専門業者の場合を考察の前提とした。
3. 本ガイダンスには、承認や許可の要件として強制力を伴って実施を求めたり、承認や許可の適否の判定基準とすることが、必ずしも適当ではない事項が含まれていること。  
すなわち、事業者が自らの責任と判断で自主的に取り組むべき事項についても、その実施のための指針となり得る方法・留意点等を記載していること。例えば「内部監査」や「製品品質の照査」等である。言い換えれば、本ガイダンスは医薬品製造業者における望ましいGMPの具体化に主眼を置いており、行政査察等における評価事項を示すことを意図するものではないこと。

本ガイダンスについては、日本PDA製薬学会をはじめ、製薬協及び製薬会社数社からパブリック・コメントをいただいている。当講演では本ガイダンスの要点をご紹介した後、いただいたコメントに対する研究班の考え方をご説明し、その上で会場の方々と討議させていただく予定である。今年度は皆様方のご協力を得て、本ガイダンスをより良いものにまとめてゆく所存である。

2004年11月10日  
日本PDA製薬学会第12回年会

# 医薬品GMPガイダンスの提言

## 平成15/16年度厚生労働科学研究

日本イーライリリー株式会社  
小山靖人



# 研究班メンバー

座長 小山靖人(日本イーライリリー)  
石井勇司(静岡県庁)  
伊井義則(小野薬品工業)  
香川一浩(東京都庁)  
河村浩史(静岡県庁)  
紀井良明(メルシャン)  
栗原陽子(大阪府庁)  
原 芳明(ザルトリウス)  
柳原義彦(大阪府庁\*)

\* 現職は医薬品医療機器総合機構

# Agenda

1. 「医薬品GMPガイドンス」研究の概要
2. 品質マネジメント
  - 1) 品質保証部門のあり方
  - 2) 変更管理と逸脱管理
  - 3) 製品品質の照査
  - 4) 製造業者の責任
  - 5) 自己点検と内部監査
  - 6) 技術移転
3. 重要事項
  - 1) 教育訓練
  - 2) バリデーション
  - 3) 不合格と再使用
4. パブリックコメントについて
5. 今年度の活動方針

# 研究の目的と方針

## 目的:

ICH Q7A などの医薬品GMPガイダンス案の作成  
- 改正GMP省令を補完するガイダンス

## 方針:

- ・GMPの包括的なガイダンス案として GMPのあるべき姿を提言する
- ・GMP省令に止まらず、欧米のGMPとの整合性に配慮
- ・製造所の 自立したGMPシステムの構築を目指す

# 研究の範囲

- ・「医療用の新薬」を直接の対象とする
- ・治験薬は除外する
- ・無菌製剤・生物学的製剤に特化した分野も除外する
- ・試験室管理は只木分科会のテーマであるが、  
一般論の立場より研究対象とする

# 本ガイドンスの特徴

「医療用の新薬」を直接の対象とする

➡ それ以外の医薬品についても該当する事項を  
適用することを望む

GMPにかかわる全ての要件を採り入れた

➡ GQP省令に関する事項も含む

医薬品受託製造専門業者を考察の前提とし、  
製造所におけるGMPの適切な実施方法の具体化に  
主眼を置いた

➡ 行政査察等における評価事項を示すことを  
意図していない

# 本ガイダンス各条の検討

## Q7Aを製剤GMPの立場より見直した

Q7Aの記述内容を直接採用できる事項

原薬に特有の事項であり、Q7Aそのままでは製剤に適用できない事項

Q7Aには規定がないが、規定すべき製剤特有の事項、または現在の一般的なGMPの見地から規定すべき事項  
さらに から を通して、我が国のGMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

# 本ガイドンスの構成 - I 本文 II 解説

- |              |              |
|--------------|--------------|
| #1 序文        | #11 試験室管理    |
| #2 品質マネジメント  | #12 バリデーション  |
| #3 従業員       | #13 変更管理     |
| #4 構造及び設備    | #14 不合格及び再使用 |
| #5 工程装置      | #15 苦情       |
| #6 文書化及び記録   | #16 回収       |
| #7 原材料等の管理   | #17 受託製造業者   |
| #8 製造及び工程内管理 | [代理店(など)]    |
| #9 包装及び識別表示  |              |
| #10 保管及び出荷   |              |

# Agenda

1. 「医薬品GMPガイドンス」研究の概要
2. 品質マネジメント
  - 1) 品質保証部門のあり方
  - 2) 変更管理と逸脱管理
  - 3) 製品品質の照査
  - 4) 製造業者の責任
  - 5) 自己点検と内部監査
  - 6) 技術移転
3. 重要事項
  - 1) 教育訓練
  - 2) バリデーション
  - 3) 不合格と再使用
4. パブリックコメントについて
5. 今年度の活動方針



# 品質マネジメント

## - 品質部門のあり方

- 品質部門とは？

品質部門 =

(QA + QC:品質保証部門)

+ 試験検査部門

# 品質マネジメント QAとQC

## QA:

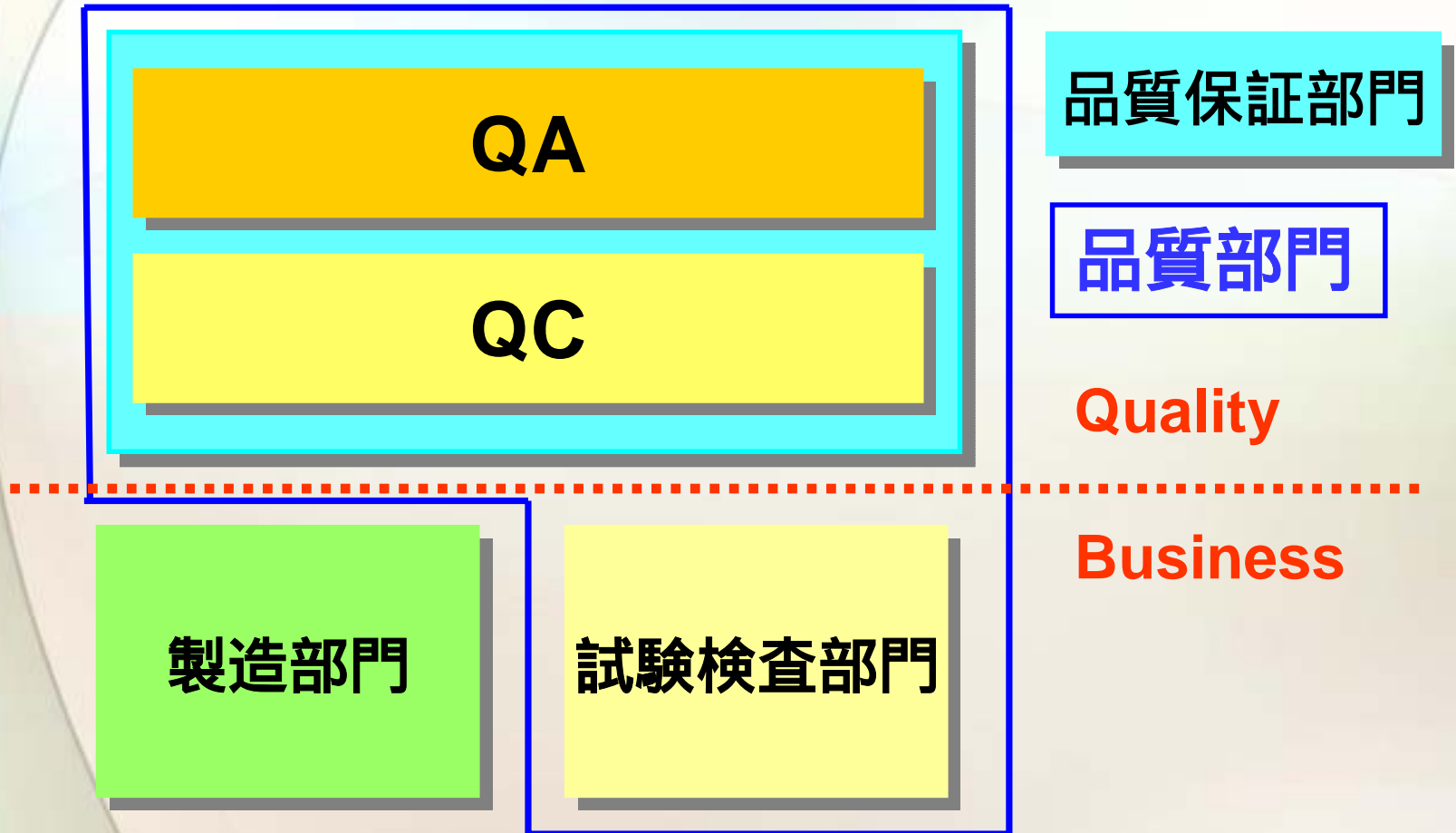
- ✓ 自社GMPシステムの策定
- ✓ 内部・外部監査

## QC:

- ✓ 出荷可否判定
- ✓ ロットごとの製造記録・試験記録の照査
- ✓ 原材料の受入判定
- ✓ 製造手順・試験手順の承認
- ✓ 逸脱・変更対応の承認
- ✓ バリデーション計画および報告の承認
- ✓ 苦情・回収の対応
- ✓ 技術移管・変更管理など、  
委受託業者との連携システムの維持と管理

# 品質マネージメント

## - 品質部門の組織構造



# 品質保証部門の役割

品質保証部門(QA/QC)は

品質に係る**全て**の事項に関与すること



2.20

品質に係る**全て**の文書を適切に  
照査、又は承認すること

2.21

# 品質保証部門に決めてもらえ???



現場(製造部門・試験検査部門)を  
一番よく知っているのは現場自身!

問題対応時の品質保証部門の役割:

結論が合理的・科学的に導き出されているか  
結論に至る過程が社内の手順(SOP)に従っているか  
結論が全社的な品質保証の考え方に適合しているか

品質保証部門は品質に係る**全て**の事項に関与するこ

# 品質マネジメント

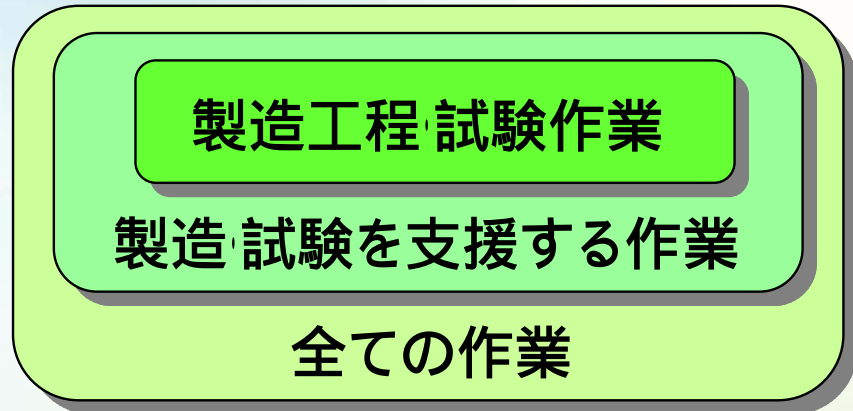
## - 変更管理 Change control

- ・ 定められた基準・手順からの 全ての変更が対象
- ・ 計画書と報告書の作成
- ・ 品質への影響を評価
- ・ 評価方法と評価基準を あらかじめ規定
- ・ 変更実施前に、影響を受ける全ての 基準・手順  
などを改訂し、教育訓練を実施
- ・ 品質保証部門の承認

# 変更管理

# 全ての変更が対象

変更の対象 →



- 保管庫の増設・更衣手順の変更
- 製造機器の設置場所の変更
- コンピューター関連の変更  
(製造管理システム・コンピューター制御機器など)  
ハード - サーバーの増強  
ソフト - システムのアップグレード、パッチ

## 変更管理

- 定義・概念・実際のシステム



## コンセンサスの必要性

- Inadequate change control is a serious violation of the FDA Quality System regulation.
- “If you don’t have it, the rest of your quality system is worthless.”

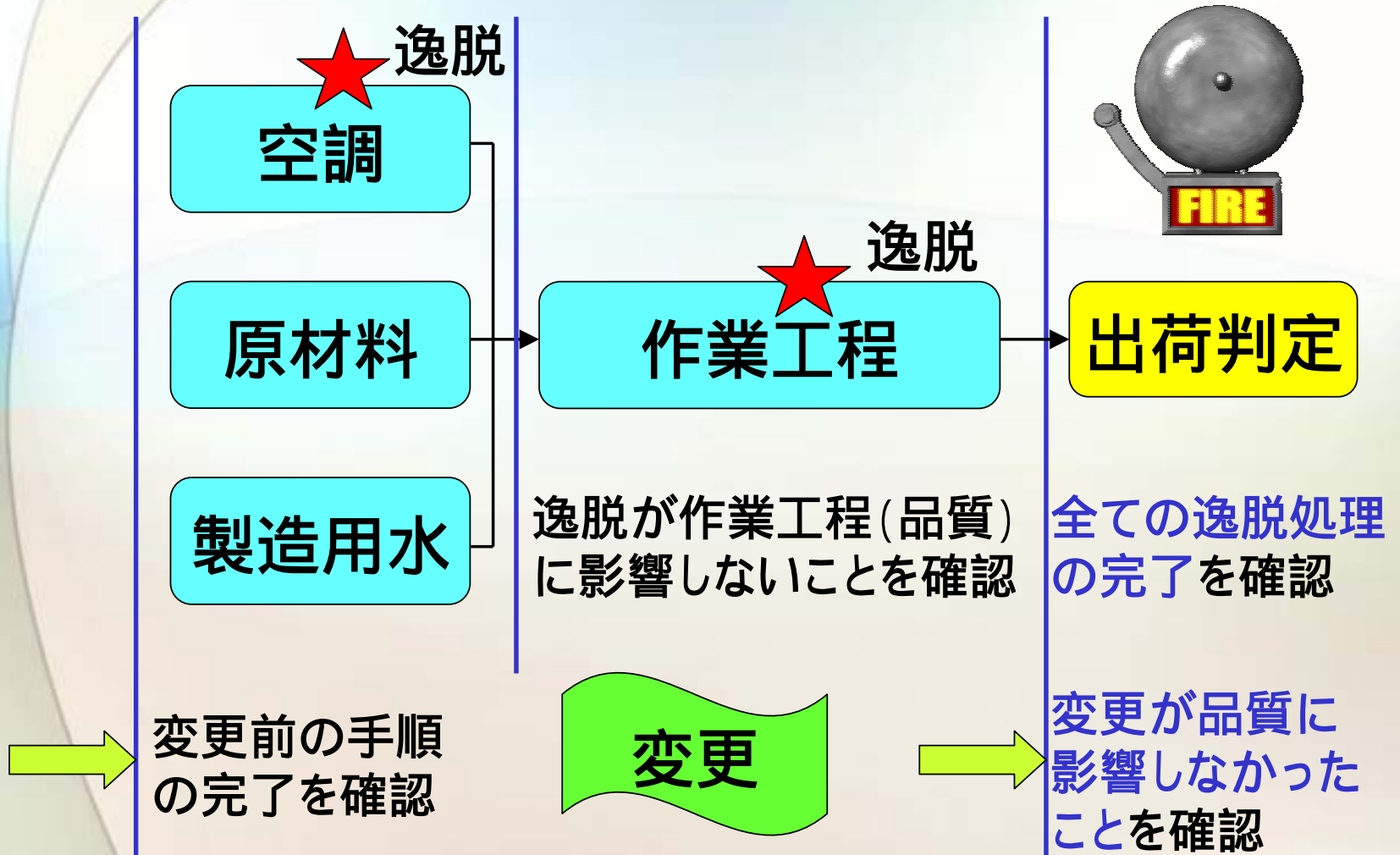


# 品質マネジメント

## - 逸脱管理 Deviation control

- ・ 定められた手順・基準からの乖離
- ・ 全ての逸脱を記録
- ・ 品質への影響の有無を評価
- ・ 原因究明と改善措置
- ・ 品質保証部門の承認
- ・ 出荷時に逸脱の解決を確認

# 逸脱/変更管理の運用



# 品質マネジメント - 製品品質の照査

## 異常に対する照査

- 逸脱と変更の履歴、調査・検討内容の照査
- 返品・苦情・回収の照査
- 規格不適合ロットの照査

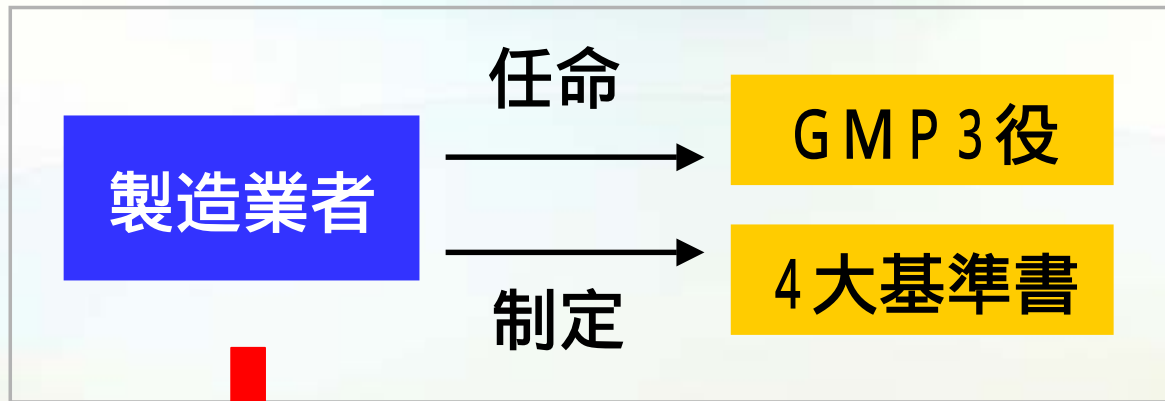
## 製品品質の恒常性に対する照査

- 重要な工程管理値のトレンド分析

年次報告書 (Annual Review)

# 品質マネージメント

## - 製造業者の責任



任命 ↓

現行GMP省令

品質(保証)部門の責任者  
出荷判定者  
製造部門の責任者

改正GMP省令(案)

# 品質マネジメント

## - 自己点検および内部監査

**内部監査**  
Internal audit

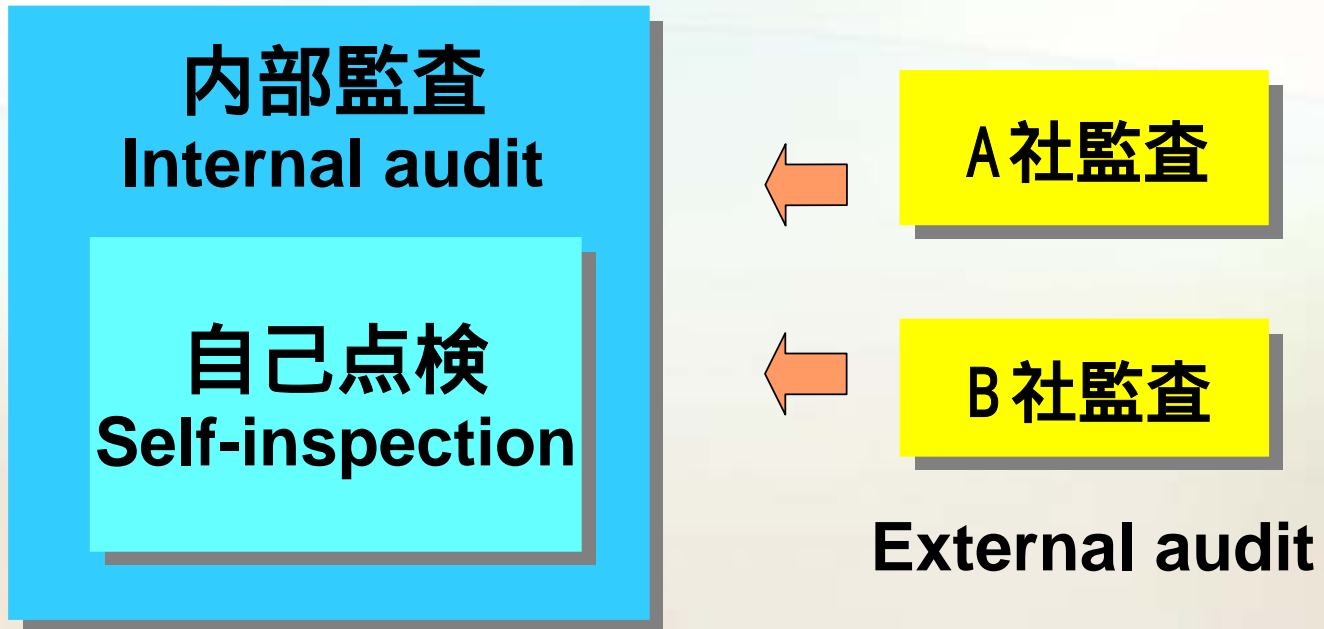
**自己点検**  
Self-inspection

内部監査：

- ✓ 全社的な品質保証体制の中で事業所のGMPが果たす役割と機能を客観的に自己評価
- ✓ 当該事業所に属さない者を含む監査チームが実施

# 品質マネジメント

## - 自己点検および内部監査



製造業者として自立した品質保証システム構築が必要

# 品質マネジメント - 技術移転

## 技術移転の要点

製造品質の**同等性** consistency 確保

・既存品  
・開発品  
- Pivotal batches

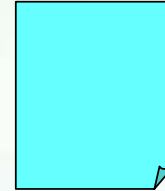
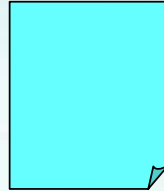
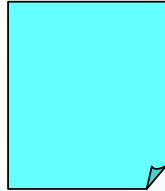
・ Site transfer  
・ Scale-up

# Agenda

1. 「医薬品GMPガイドンス」研究の概要
2. 品質マネジメント
  - 1) 品質保証部門のあり方
  - 2) 変更管理と逸脱管理
  - 3) 製品品質の照査
  - 4) 製造業者の責任
  - 5) 自己点検と内部監査
  - 6) 技術移転
3. **重要事項**
  - 1) **教育訓練**
  - 2) **バリデーション**
  - 3) **不合格と再使用**
4. パブリックコメントについて
5. 今年度の活動方針



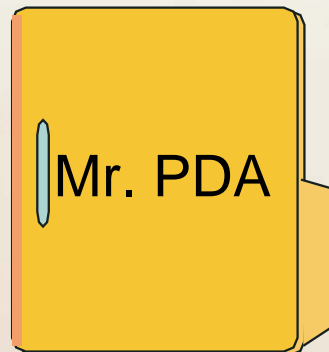
# 従業員 - 教育訓練



Job Description

教育訓練  
プログラム

教育訓練結果



個人ごとの  
パッケージ

# バリデーション

・DQ/IQ/OQ/PQ/PV の用語は日本PDAにおける  
概念(定義)でQ7Aの記述を補足する

- 日本PDA技術教育委員会報告  
「固形製剤のバリデーション」(2000年)

・性能評価検討とメンテナンスプログラム の項目を  
追加する

# バリデーション - 性能評価検討

- 製造工程の開発を行う工業化研究
  - ・ 判定基準が設定できない研究行為
- 目的
  - ・ PQ / プロセスバリデーションのための  
操作手順・管理パラメータ等の設定

# 不合格及び再使用

- ・ **再加工** (reprocessing)・ **再出荷** は現行の法令下では不明確であるので、それが可能であることを示す
- ・ 製剤工程における **再処理** (rework) は無承認・無許可の作業であり、認められない

# Agenda

1. 「医薬品GMPガイドンス」研究の概要
2. 品質マネジメント
  - 1) 品質保証部門のあり方
  - 2) 変更管理と逸脱管理
  - 3) 製品品質の照査
  - 4) 製造業者の責任
  - 5) 自己点検と内部監査
  - 6) 技術移転
3. 重要事項
  - 1) 教育訓練
  - 2) バリデーション
  - 3) 不合格と再使用
4. パブリックコメントについて
5. 今年度の活動方針

# パブリックコメント

- 日本PDA製薬学会・日薬連GMP委員会
- 大正・中外・ツムラ・ファイザー・持田

1. Q7Aとの整合性
2. 品質部門のあり方
3. GQP省令との整合性

# Q7Aとの整合性

ICH Q7A

より Q7Aに即したガイダンス  
として欲しい



Localization

わが国の現状に即した  
ガイダンスとして欲しい  
より具体的な記述を望む

# コメントへの対応方針

ICH Q7A

・GMPのあるべき姿  
・欧米のGMPとの整合性  
・改正GMP省令を補完

Localization

- Q7A / 原薬GMPガイドラインの内容・文言を最大限に尊重
- 国内薬事法規(GMP・GQP)を必要最小限に取り込む



# GQP省令との整合性

## - 苦情と回収

- ・GQP省令に記載されているが、  
包括的なGMPガイダンス案として必要要件
- ・苦情・回収に係わる文書類については「解説」で記述
- ・回収処理体制では「理化学的品質」に起因する回収のみならず、「有効性」と「安全性」に関係する回収に対応する必要がある

# 今年度の活動

1. パブリックコメントを考慮した改訂版の策定  
- 特に「品質部門のあり方」を中心に
2. 英訳版の作成
3. 「変更管理の考え方」について指針案を提言  
(新規の研究班を編成)

## - 技術移転ガイドラインの制定とその方向性 -

### 研究班メンバー

座長 齋藤 泉（塩野義製薬株式会社） 池田 一史（田辺製薬株式会社）  
今井 昭生（エーザイ株式会社） 大池 敦夫（藤沢薬品工業株式会社）  
岡田 浩（埼玉県健康福祉部） 川上 良一（藤沢薬品工業株式会社）  
木村 行彦（中外製薬株式会社） 酒井 康行（中外製薬株式会社）  
澤部 善之（大阪府公衆衛生研究所） 三川 正明（ファイザー株式会社）  
村主 教行（塩野義製薬株式会社） 渡辺 恵市郎（日揮株式会社）

2003年7月の薬事法改正により、2005年4月からは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・規制が大きく変わることとなる。この状況の中で従来と同様に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、既存のGMPを含めた品質保証システムのあり方と手法を見直して新制度に合致させるとともに、これまでの技術進歩の成果と国際調和の視点をも取り入れた上、時代の進展に合わせた形で医薬品の研究開発～製造～販売のすべてにわたる品質保証システムをレベルアップさせていかななくてはならない。

近年、研究開発段階で設計された医薬品の品質を製造段階で製品として確実に実現させるため、

また様々な理由による複数の製造所間での委受託製造で安定した品質を確保するために製造技術を適切に移転すること（技術移転）が重要であることが認識されるようになってきており、医薬品の品質を確保するために、何時、何処で、誰が誰に、何のために、どのような情報を、どのように伝達すべきかという、技術移転の5W1Hを明らかにした上で、技術移転についての知識・情報を医薬品製造に関連するステークホルダー間で共有することが望まれている。

GMP厚生科学研究では、国衛研薬品部の檜山室長を中心としてこのための適切なガイドラインの制定を計画し2004年春に第一次案を公表した。現在、これに対する各界からの意見要望が寄せられており、これらに基づいて第二次案を策定中である。

#### 1. 第一次案の骨子

##### 1) 開発から製造への一貫性の確保

開発段階で想定された効能効果を発揮するために、設計品質の製造品質としての確実な再現が必要であり、移転側は、移転に必要な技術情報を十分に把握し、製品が設計品質を満足することを確認できる適切な評価法を定めておく必要がある。開発品の技術情報が限られたバッチから得られたものであり、ここから定められた諸標準の信頼性には限界があることを理解すること

##### 2) 品質と規格の整合性

製品規格が製品の特性と品質を十分に規定できていることを検証したうえで、設計品質

が製造品質として確保され、製品が設計品質を満たしていることを製品試験で証明できること。また品質の最後のよりどころが製品規格であることを十分に理解し、品質特性と規格の上下限との関連を十分に把握したうえで、適切な規格項目と幅を設定する（原料、資材、中間品等も同じ）

当初の規格は限られた情報から定めたものであることを理解し、製造の開始後も品質 - 規格整合性について十分な検証を行ない、適切な変更管理により修正していくこと

### 3) 文書管理と技術情報の更新

製品の設計及び製造に対してAccountability(説明責任)とResponsibility(結果責任)をはたすためには適切な文書管理が必要であり、医薬品の場合はその製品寿命が長いことを考え、開発されてから数十年後に技術移転が起こることも想定した長期間の文書管理が必要である。

製造を重ねることにより情報が蓄積されること及び製品の改良や規格・試験法の変更などが行なわれることから、製品品質がかならずしも固定されたものではないということを考慮して初期の技術情報を定期的に見直した上で更新すること。

### 2. 第一次案へのコメント及び意見の骨子及び今後の予定

関係の諸団体からは主として以下の点についてのコメント及び意見が寄せられており、これらを取り入れた形の第二次案を現在策定中である。

#### 1) コメント及び意見

- ・既存製品の技術移転（追加、増補）
- ・GMP要件との整合性（分離見直し）
- ・移転、被移転双方の分担業務（見直し）
- ・他のガイドラインとの文言統一（定義の見直し）
- ・全体として冗長・重複部分の削除

#### 2) 今後の予定

- ・2004年4月           ガイドライン（案）公表
- ・2004年7月           意見・要望募集開始
- ・2004年10月          意見要望取りまとめ
- ・2004年10月から     第二次案の作成
- ・2004年12月          最終案

# 技術移転ガイドラインの制定と その方向性

塩野義製薬株式会社

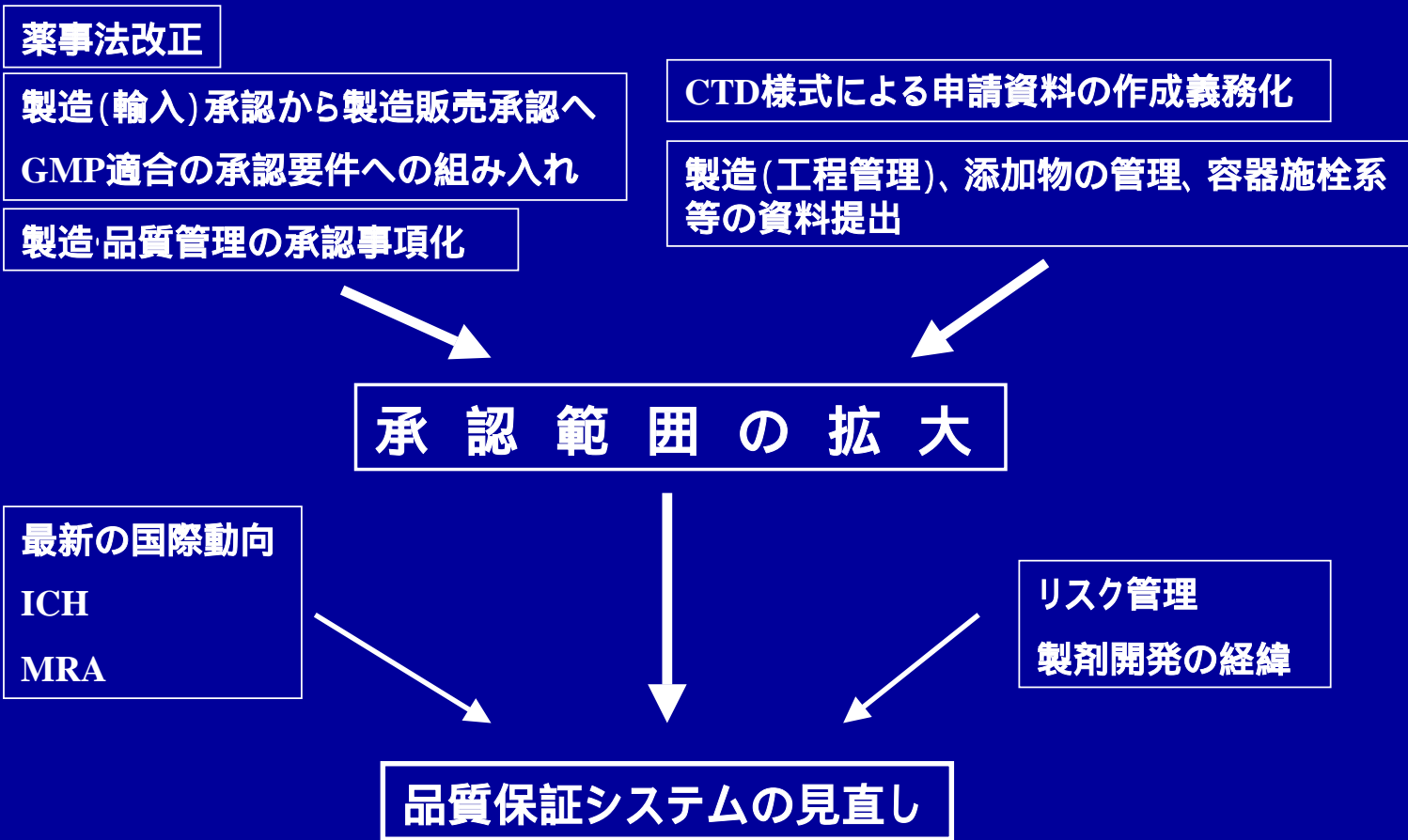
齋藤 泉

# 技術移転ガイドラインの制定

- ガイドライン作成の背景
- 技術移転に求められること
- ガイドラインの概要
- 今後の予定

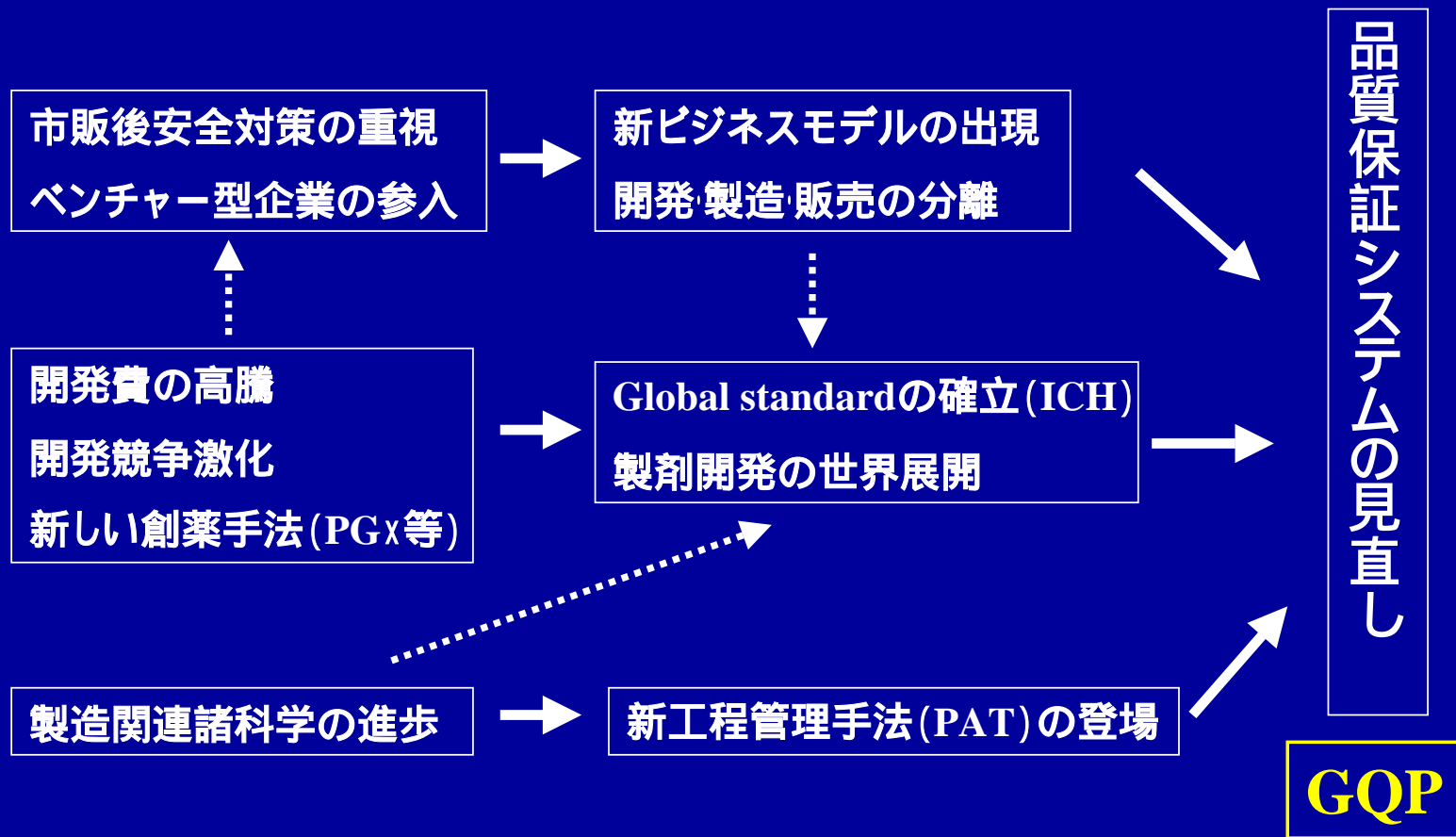
# ガイドライン作成の背景

# 品質保証システムの見直しの必要性





# 品質保証システム見直しの背景



# 品質保証に対する考え方の変化

製造 (製造管理)

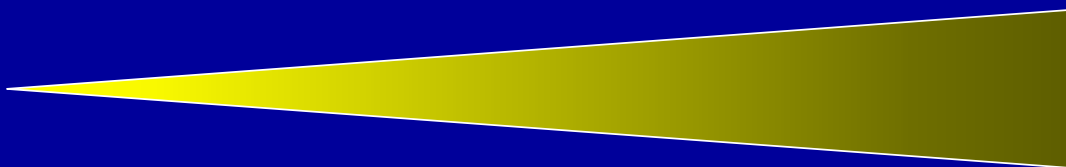
試験 工程管理

品質試験

出荷

市販後対応

従来 (製造の結果について保証)



製造過程は非開示

品質試験と製品規格で  
品質を約束

今後 (製造の過程と結果について保証)



製造過程も開示

製造・品質管理、品質試験  
及び製品規格で品質  
を約束

# 品質保証と技術移転との関わり

## 品質保証システムの变化

### 品質保証の考え方

製造・品質管理、品質試験及び製品規格で品質を約束

製造過程の開示

### 変更管理のクローズアップ

製造・品質管理の変更時における開示事項更新

根拠となる技術情報の必要性増大

開発・製造・販売の分離

新ビジネスモデルの出現

委受託製造の増加

開発と製造の分離

技術情報の移転・管理システムの見直し

技術移転ガイドラインの制定

技術移転に求められること

# 技術移転とは？

- 製造に必要な技術情報を移転側(研究部門, 委託者)から被移転側(工場, 受託者)に引き渡す
- 技術情報(知識, 経験, ノウハウ)は設備・機器と異なり無形である
- 移転には, 5W1Hの充足が必須(何時, 何処で, 誰からだれに, 何のために, 何を, どのように)
- 形の無いものを引き渡すため, 文書化が重要になる
- 形の無いものを引き渡すため, 移転側と被移転側との技術交流による相互確認が重要となる
- 文書だけ, 技術交流だけでは不可, 両者が車の両輪
- 移転の経過を保証するとともに第三者による検証・追跡を可能とする

# 技術移転の手順と形式

- 組織の確立(誰から誰に): 役割と責任を明確化する(組織図の作成)
- 技術情報の整理(何を, 何のために): **研究開発報告書**で整理するのがベスト
- **移転計画書**(何時, 何処で, どのように)を作成し, 移転の記録を作成する(トレーサビリティ確保)
- 結果は**報告書**にまとめる(情報の保存, 保証)
- 移転された技術に対する変更は, 新たな技術情報として更新する(**製品仕様書**の作成と更新)

# 技術移転のために必要な情報

製造開始・継続に必要な情報  
品質確保に必要な情報



開発研究報告書

作業安全確保に必要な情報  
環境影響評価に必要な情報  
経済面で必要な情報



製品仕様書

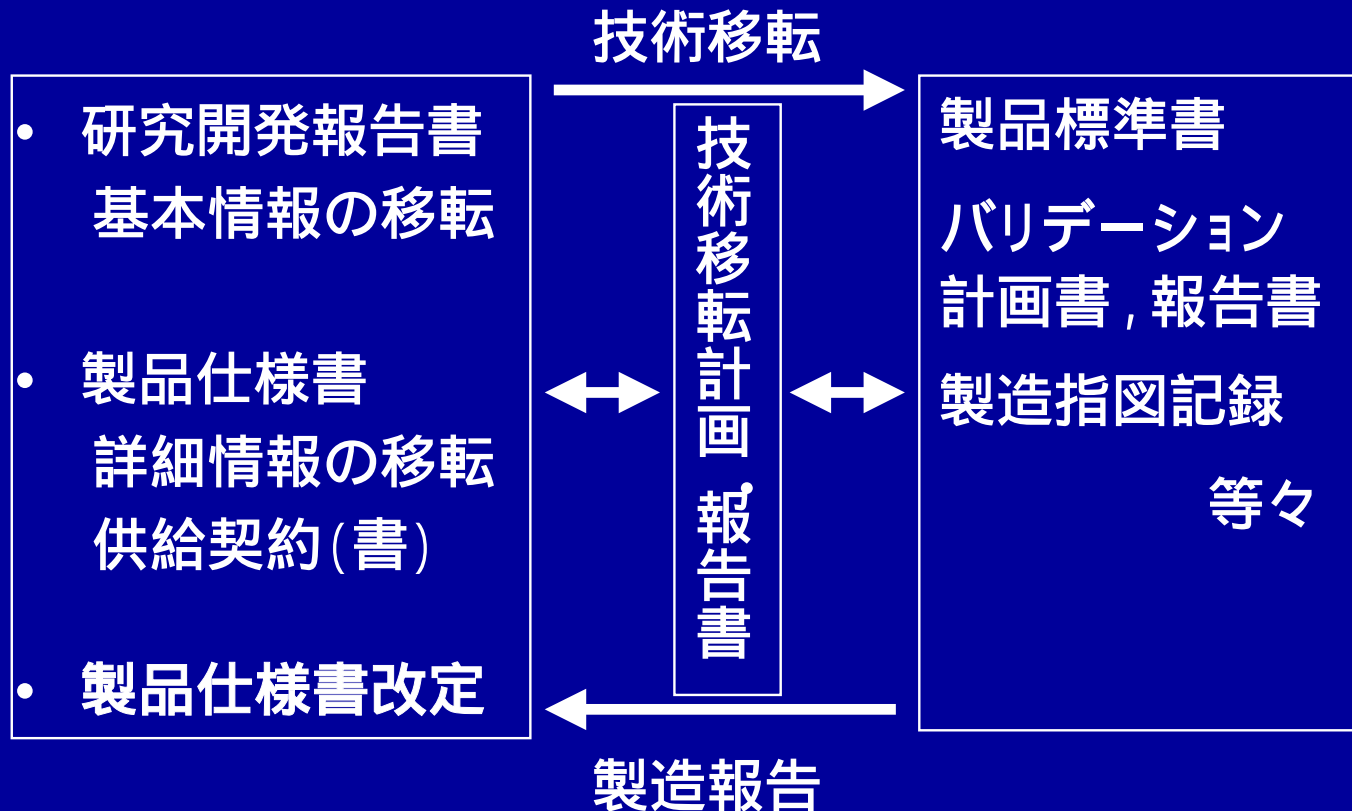


製品標準書及び各種GMP文書



変更及び逸脱管理

# 技術移転の形式





# 技術移転ガイドラインの概要

# ガイドラインの基本方針

- 開発から製造における一貫性（consistency）確保
- 品質と規格の整合性
- 文書管理と技術情報の更新

# 開発から製造への一貫性確保

- 開発段階で想定された效能効果を発揮するために、設計品質の製造品質としての確実な再現が必要
- 移転側は、移転に必要な技術情報を十分に把握し、製品が設計品質を満足することを確認できる適切な評価法を定めておく必要がある
- 開発品の技術情報が限られたバッチから得られたものであり、ここから定められた諸標準の信頼性には限界があることを理解すること

# 品質と規格の整合性

- 製品規格が製品の特性と品質を十分に規定できていることを検証しておく
- 設計品質が製造品質として確保され、製品が設計品質を満たしていることを製品試験で証明できること
- 品質の最後のよりどころが製品規格であることを十分に理解すること。品質特性と規格の上下限との関連を十分に把握したうえで、適切な規格項目と幅を設定する（原料、資材、中間品等も同じ）
- 当初の規格は限られた情報から定めたものであることを理解し、製造の開始後も品質 - 規格整合性について十分な検証を行ない、適切な変更管理により修正していくこと

# 文書管理と技術情報の更新

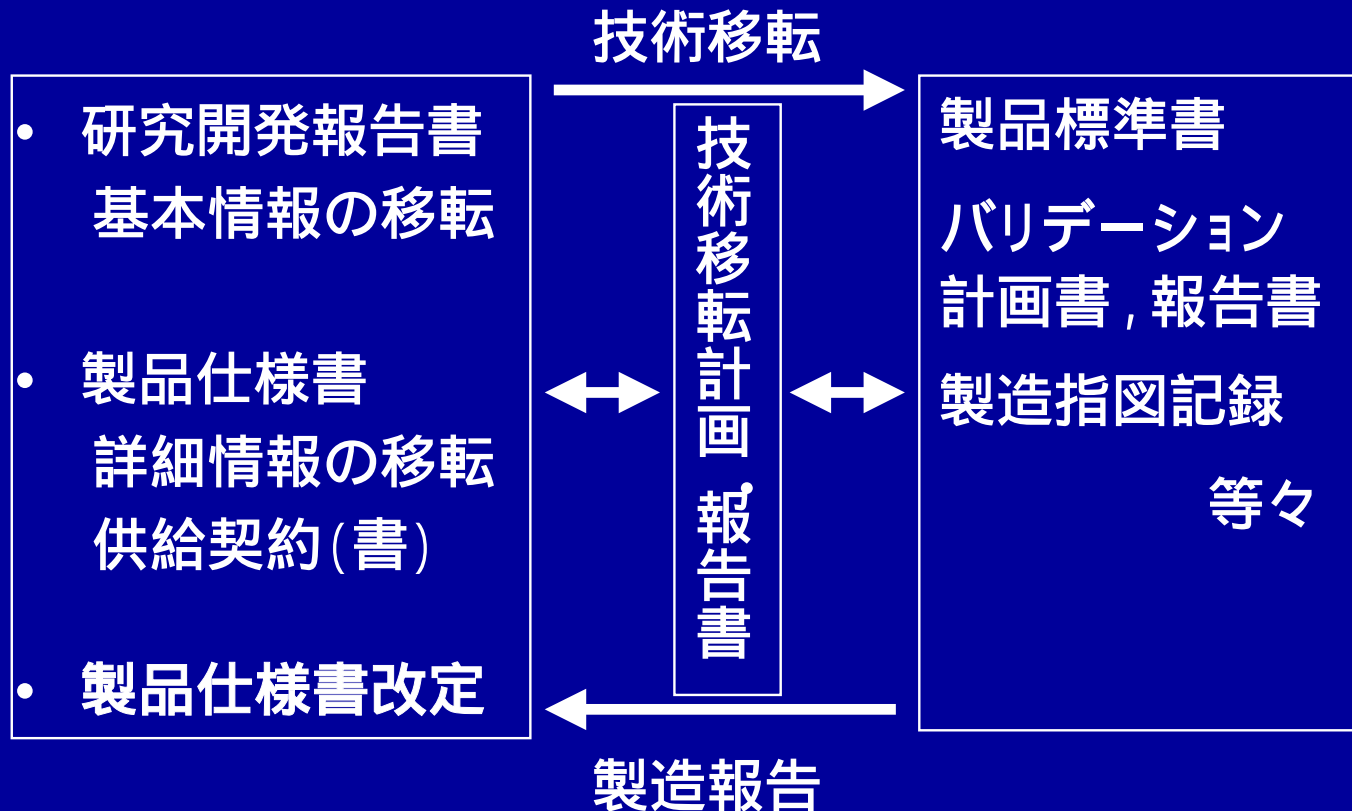
- 製品の設計及び製造に対してAccountability（説明責任）とResponsibility（結果責任）をはたすためには適切な文書管理が必要
- 医薬品の場合はその製品寿命が長いことを考え、開発されてから数十年後に技術移転が起こることも想定した長期間の文書管理が必要
- 製造を重ねることにより情報が蓄積されること、製品品質はかならずしも固定されたものではなく、改良や規格・試験法の変更などが行なわれることを考慮して、初期の技術情報を定期的に見直した上で更新すること。

# ガイドラインの構成

- 技術移転プロセスの概説
- 技術移転の手順と形式
  - 研究開発報告書
  - 製品仕様書
- 移転技術情報の例示
- 技術移転文書作成の留意点

# 技術移転の手順と形式

# 技術移転の形式





# 技術移転の手順

- 品質設計 , スケールアップの実施
- 研究開発報告書の作成
- 関連諸情報の収集と整理と移転情報の取りまとめ
- 製品仕様書の作成
- 技術移転計画書の作成
- 技術移転の実施 , 過程のトレースと結果の評価
- 技術移転報告書の作成
- 移転技術のバリデート
- 製造関連書類の作成
- 製造開始
- 移転技術の妥当性評価と見直し(変更管理)
- 評価及び見直し結果のフィードバック
- 製品仕様書の更新

# 技術移転のために必要な情報

製造開始・継続に必要な情報  
品質確保に必要な情報



開発研究報告書

作業安全確保に必要な情報  
環境影響評価に必要な情報  
経済面で必要な情報



製品仕様書



製品標準書及び各種GMP文書



変更及び逸脱管理

# 研究開発報告書

- 原薬・製剤開発の経緯と設定根拠のまとめ
- CTD申請におけるCMC部分の記載事項とその根拠を記載していることが望ましい
- 研究開発報告書を参考にバリデーション計画及び製造標準の設定が可能でなければならない
- 作成が必須とは言えないが、内容が同一な資料(集)は必要
- 公的査察・関連会社AUDIT等のときに説明資料として機能するため作成が強く推奨される

# 製品仕様書

- 当該製品を製造するために必要なすべての情報をまとめたもの
- 研究開発報告書はその一部
- 製品仕様書に含まれるべき内容
  - 製品の製造開始・継続に必要な情報
  - 製品の品質確保に必要な情報
  - 作業安全確保に必要な情報
  - 環境影響評価に必要な情報
  - 経済面で必要な情報
  - その他当該製品固有の情報

# 今後の予定

## 第二次案取りまとめ考慮事項

- 既存製品の技術移転(追加、増補)
- GMP要件との整合性(分離見直し)
- 移転、被移転双方の分担業務(見直し)
- 他のガイドラインとの文言の統一  
(定義の見直し)
- 全体として冗長・重複部分の削除

# 今後の予定

- 2004年4月            ガイドライン(案)公表
- 2004年7月            意見・要望募集開始
- 2004年10月          意見・要望取りまとめ
- 2004年10月から      第二次案の作成
- 2004年12月          第二次案取りまとめ

## 試験室管理ガイドライン（試案）について

### 研究班メンバー

只木晋一（埼玉県衛生研究所：座長）、生藤正敏（参天製薬株式会社）、井崎正夫（三菱ウェルファーマ株式会社）、香取典子（国立医薬品食品衛生研究所）、坂本知昭（国立医薬品食品衛生研究所）、佐川智子（帝人ファーマ株式会社）、出口収平（藤沢薬品工業株式会社）、檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所）

平成 14 年度の活動を受けて、引き続き、試験検査業務の適切な運用、管理に供する試験室管理ガイドラインの作成の検討を行った。

従来、医薬品の製造に伴う試験検査については、製造管理及び品質管理の一環として、製造所内に試験検査施設（試験室）を有することを原則として、現行 GMP 省令「第 3 節 品質管理」などに諸々の規定が設けられているが、具体的な実施内容について詳細には触れられておらず、業者の判断に委ねられてきたところが多い。一方、今回の薬事法の改正で、医薬品品質は総合的な品質保証システムの下で担保されることになり、試験検査業務は、GMP の管理のもとに全面的な委受託が可能になろうとしている。

\* GQP 省令 第 2 条 この省令で「品質管理業務」とは、...製造に関係する業務（試験検査等の業務を含む。）を行う者...に対する管理監督、...

\* 平成 16 年 7 月 9 日付け薬食発第 0709004 号 厚生労働省医薬食品局長通知「薬事法及び採決及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」、第 3 医薬品、医療機器等の製造業について、7 製造所における GMP の適合（規則第 96 条関係）...GMP 適合が求められる製造所には、外部試験検査機関及び設計管理機関といった、製造業の許可を取得する必要はないものの、製品等の製造管理又は品質管理の一部を構成する重要な施設が含まれるものであること。...（なお、ここでの GMP とは、「製造所の製造管理又は品質管理の方法の厚生労働省令で定める基準（同通知、第 3、1）」のことを言っている。次項も同様。）

\* 同通知、第 3 医薬品、医療機器等の製造業について、10 製造行為の部分的な委託 (2) 製造管理・品質管理において必要な試験検査については、旧法では試験検査施設を製造所内に有しなければならないこととされていたところであるが、GMP 上適切に試験を実施しうる限りにおいて、外部の試験検査施設に委託することを可能とすること。...

このように試験検査業務は、内容、形態ともに更に多様化して行くことが予想されるが、どのような場合であっても、試験検査を実施する主要な目的は、製品の品質が規格を満たしていることを客観的な事実として証明し、それによって製品の安全性及び有効性を積極的に示すことにあると考えられ、そのための適切な業務を行ううえでの手引きとなるようなガイドラインが望まれる。我々は、グローバルにも通用すると言う観点から ICH Q7A や ISO/IEC 17025 などをベースにした検討を行い、次のような事柄をガイドラインの策定の方針とした。

平成 14 年度の検討（実態調査のアンケートから得られた結果など）をもとに、Good Practice を盛り込む。



本研究班で検討されている品質保証システム上の上位概念との整合を図る。

「自社の試験室」と「受託試験検査機関」の両者を包括的に取扱う。

行政機関での検査業務なども、原則的に包括されるものとする。

理化学試験、微生物試験、動物試験等の領域を包括して取扱う。

薬事法の改正に伴う法制度上の変更の影響を受けにくいような内容にする。

第三者機関による精度管理に殊更に重点を置かない。

項目によっては、その内容等を補助的な解説で補う。

新しい概念は、薬事法に照らして、取捨選択して取り入れる。 ...

ガイドラインの試案を作成するにあたっては、その主な内容を、ISO/IEC 17025 に準えて「管理上の要求事項」と「技術的要求事項」の二つの部分に大別した。項目は、概ね試験の開始から終了までの流れに沿うように構成した。また、本研究班において「医薬品GMPガイダンス」が策定されたことを受けて、その傘下に位置している試験室管理業務においても、当該ガイダンスが適用されることを念頭に、その内容を大きく取り入れた内容とした。

「試案」の項目は次のように構成されている。

1 序文

はじめに / 目的 / 適用範囲

2 管理上の要求事項

組織 / 品質システム / 文書管理 / 記録の管理 / 逸脱管理 / 変更管理 / 自己点検及び内部監査 / 業務の照査 / 委受託における確認事項

3 技術的要求事項

従業員・教育訓練 / 施設及び環境 / 規格・基準の把握 / 試験の方法の適格性評価 / 設備・装置及び校正 / 試薬・試液 / 標準物質 / 試験の計画 / 検体採取 / 検体の管理 / 試験の実施 / 試験結果の保証 / 試験の判定及び報告 / 参考品管理 / 安定性モニタリングシステム

なお、昨年（平成 15 年）度の成果物となる本試案については、実質的な作成検討時間の短さもあり、前提としたガイドラインの策定方針や、国立医薬品食品衛生研究所ホームページでのパブリックコメント募集に寄せられた意見なども踏まえて、次のような課題が残されている。早急な対応を図りたい。

1 ガイドラインにおける用語の定義付け及び統一化。

2 「医薬品GMPガイダンス」等、本研究班で検討されている品質保証システムにおける上位概念との整合性の検証。

3 「試案」策定以降の、薬事法上での動き（例えば、施行規則、GQP等の正式通知）との擦り合わせ。

4 ガイドラインの内容を補う解説などの作成。

5 コメントを受けての内容の修正検討。

# 厚生労働科学研究事業(檜山研究班)

「試験室管理ガイドライン(試案)」について

2004. 11. 10

平成16年度厚生労働科学研究(檜山班・Dグループ)

埼玉県衛生研究所 薬品担当 只木晋一

# 「試験室管理」等検討メンバー (2003.9~)

- 生藤 正敏 (参天製薬)
- 井崎 正夫 (三菱ウェルファーマ)
- 香取 典子 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 坂本 知昭 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 佐川 智子 (帝人ファーマ)
- 只木 晋一 (埼玉県衛生研究所)
- 出口 収平 (藤沢薬品工業)
- 檜山 行雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

(五十音順)

# 「試験室管理」等検討グループの課題

1. 医薬品の製造管理及び品質管理を実施するうえで試験検査業務を行う施設(試験室)における一般的な推奨管理事項の検討

「ICH Q7A」などを参考に。

# 「試験室管理」等検討グループの課題

1. 医薬品の製造管理及び品質管理を実施するうえで試験検査業務を行う施設(試験室)における一般的な推奨管理事項の検討  
「ICH Q7A」などを参考に。
2. 試験室管理に関する個別推奨事項の検討  
ex. 技術移転、バリデーション、市販後安定性、OOS など。

# 「試験室管理」等検討グループの課題

1. 医薬品の製造管理及び品質管理を実施するうえで試験検査業務を行う施設(試験室)における一般的な推奨管理事項の検討  
「ICH Q7A」などを参考に。
2. 試験室管理に関する個別推奨事項の検討  
ex. 技術移転、バリデーション、市販後安定性、OOS など。
3. 檜山研究班における「試験室管理ガイドライン」の作成  
課題1及び2の検討を通じた「ガイドライン」の作成。

# 「試験室管理」等検討グループの課題

1. 医薬品の製造管理及び品質管理を実施するうえで試験検査業務を行う施設(試験室)における一般的な推奨管理事項の検討

「ICH Q7A」などを参考に。

2. 試験室管理に関する個別推奨事項の検討

ex. 技術移転、バリデーション、市販後安定性、OOS など。

3. 檜山研究班における「試験室管理ガイドライン」の作成  
課題1及び2の検討を通じた「ガイドライン」の作成。

「試験室管理ガイドライン(試案)」の公表(「15年度報告書」)。

# ガイドライン作成の方針

- 1) 試験室の実態調査アンケート(平成14年度)の結果を参考に、Good Practiceを盛り込む。
- 2) 研究班の他分科会で検討された上位概念との整合を図る。
- 3) 「自社試験室」と「受託試験検査機関」の双方を包括的に扱う。
- 4) 行政機関の検査なども、原則的に包含するものとする。
- 5) 理化学、微生物、動物等の試験領域を包括的に扱う。
- 6) 法改正に伴う制度上の変更の影響を、受けにくい一般的な内容にする。
- 7) 第三者機関による精度管理に殊更に重点を置かない。
- 8) 項目に応じて、補助的な解説や「Q & A」などを作成する。
- 9) 新たな概念は、薬事法に照らして取捨選択して盛り込む。  
...など。



# 「試験室管理ガイドライン(試案)」の概要

- 「医薬品GMPガイダンス」の下位に位置することを念頭に、当該ガイダンスを大幅に取り入れた記載内容。
- 「ISO/IEC 17025」に準えて、項目を「管理上の要求事項」と「技術的要求事項」の二つに大別。
- 項目は、概ね試験検査業務の流れに沿って構成。
- 重要事項の欠落を起こさないように、記載内容の重複を容認。(おって、整理を図る。)

...など。

# 「試験室管理ガイドライン(試案)」の項目

## 「試験室管理ガイドライン(試案)」項目

### 1 序文

はじめに / 目的 / 適用範囲

### 2 管理上の要求事項

組織 / 品質システム / 文書管理 / 記録の管理 / 逸脱管理 / 変更管理 /  
自己点検及び内部監査 / 業務の照査 / 委受託における確認事項

### 3 技術的要求事項

従業員教育訓練 / 施設及び環境 / 規格基準の把握 / 試験の方法の適  
格性評価 / 設備装置及び校正 / 試薬試液 / 標準物質 / 試験の計画 /  
検体採取 / 検体の管理 / 試験の実施 / 試験結果の保証 / 試験の判定及  
び報告 / 参考品管理 / 安定性モニタリングシステム

# ガイドの目的と適用範囲

## 【ガイドの目的】

GQPやGMPの管理のもとで、医薬品の試験業務を行う試験室で推奨される管理の指針を示す。

## 【適用範囲】

試験業務の管理に推奨される事項を中心とするが、項目によっては、品質保証や製造等の関連業務の推奨事項も含む。理化学・微生物試験など、個別分野での事項は含まれない。自社試験室・受託検査機関の別などを含め、試験室の規模や形態を問わずガイドの対象にしている。

実際の規模や活動形態など、試験室の実状に合わせて、ガイドの関連部分を業務の参考として活用してもらう。

# パブリックコメント(国立衛研HPに掲載)

平成16年7月26日～平成16年9月24日

日本PDA製薬学会      日薬連GMP委員会  
製薬会社 等

ガイド全般に対するコメント: 8

「序文」に対するコメント: 3

「管理上の要求事項」に対するコメント: 36

「技術的要求事項」に対するコメント: 58

# パブリックコメント(国立衛研HPに掲載)

## コメント内容

- \* 「医薬品GMPガイドンス」との整合性
- \* 薬事法(GQP等)との整合性
- \* 用語のあり方、統一的な使用
- \* 組織・業務のあり方
- \* 管理手法に対する考え方
- \* 項目の削除・追加等の提言  
...など。

# 「試験室管理ガイドライン(試案)」の見直し

「パブリックコメント」等を受けて、...

- 1 ガイドラインの位置付けに対する再確認(認識の共有化)。  
...ex. GMP運用下における試験室管理の手引きとして ...。
- 2 ガイドラインにおける用語の定義の確認及び統一化。
- 3 「医薬品GMPガイダンス」等、本研究班で検討されている品質保証システムにおける上位概念との整合性の検証。
- 4 「試案」作成以降の、薬事法上での状況変化(例えば、施行規則、GQP省令等の正式通知)との擦り合わせ。
- 5 ガイドラインの内容についての修正検討。
- 6 ガイドラインの内容を補う解説、「Q & A」などの作成。  
...など。



## 今年度の活動目標(案)

- 1 パブリックコメントへの対応の検討。
- 2 薬事法上の状況変化への対応の検討。
- 3 他分科会との情報交換。  
...内容の修正、用語等の整合性確認。
- 4 ガイドラインに対する補足的解説、「Q & A」の作成。
- 5 「試験室管理ガイドライン(最終版)」の完成。
- 6 ガイド英訳版の作成。  
...他分科会との英訳用語の整合性確認。  
など。

## 平成 15 年度厚生労働科学研究：GMP 査察方針・手法の研究

研究協力者： 西畑利明（研究リーダー：参天製薬）、青柳伸男（国立衛研薬品部）、檜山行雄（国立衛研薬品部）、坂本知昭（国立衛研薬品部）、柳原義彦（大阪府健康福祉部：現、医薬品総合機構）、栗原陽子（大阪府健康福祉部）、齋藤明男（群馬県保健福祉部）、石井勇司（静岡県環境森林部）、伊井義則（小野薬品）、橋本 霞人（千代田化工建設）、原芳明（ガルトリクス）、平松勝太（山之内製薬）、今井昭生（E-ザイ）、西岡和幸（参天製薬）

規制管轄当局による GMP 査察は医薬品、医療機器および医薬部外品を使用する立場の国民の健康福祉を守ることが目的である。当局の GMP 査察の従来からのコンセプトは製造所が有効性・安全性・均質性を保証するために設計された製品を製造できること、および恒常に均質な製品を製造できるための構造設備・ソフトウェアを備えていることを確認することである。昨今、国際的に、医薬品企業でもリスクマネジメントを含めた品質マネジメントシステムの導入や信頼性確保に関わる内部監査手法の導入による Total Quality Assurance の考えが進んでいる中で、企業は品質に対する責任の認識をより高めている。すなわち、当局による GMP 査察は、品質保証システムの導入・運用状況の確認を中心に、製造業者である被監査者の製品品質に対する恒常性維持活動の推進に主眼を置くことを指導すべく社会環境になっていくと予測できる。さらに、限られた資源の中で、GMP 査察の効率性を推進するとともに平等性の確保も維持に努めなければならない。

本研究グループは平成 14 年度の厚生労働科学研究で、“品質保証システムに関わる研究”に取り組み、昨年の PDA 年回で報告した。この研究成果を基盤に、医薬品製造所が恒常に製品の品質を確保するためのあるべき品質保証活動に対し、平成 15 年度の本厚生労働科学研究グループは GMP 査察担当官が査察の本質を確認するとともに、適正かつ公正な査察を遂行するためのあるべき姿を対象とし、当局の GMP 査察方針と手法についての研究を行った。今後、当局が GMP 査察ガイドラインを広く公表することで、製造業所の理解を求めるとも重要であるとの提案もあり、本研究の目的の一つは当局のガイドライン作成の支援研究（GMP ガイドライン案作成）と位置づけた。本研究の成果としては、国民に不適切な製品が渡る危険を回避するための GMP 基本方針と査察の実施方針 11 項目を提言した。GMP 査察実施方針の一つとしての GMP 査察システム制度の導入とシステム制度に基づく査察手法と評価基準を提言した。この制度の導入は、GMP 査察の公平性と効率化の達成にも寄与することが期待できる。さらに、GMP 査察実施方針の一つとして、GMP 査察の根拠を明確にする目的で、薬事法に基づき、GMP 査察の分類と査察プログラムを提言した。効果としては、査察対象製造所が、何故、査察を受けるのか、何を課題としているのか？を理解し、説明責任を果たし易くすることを期待した。

本研究は、国民の立場、規制管轄当局の立場、製造所の立場からあるべき姿を考えることから出発していることを、付け加える。



# 平成15年度厚生労働科学研究・分担研究報告

## GMP査察方針・手法の研究

主任研究者：国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 青柳 伸男

分担研究者：国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

研究協力者： 西畑利明(研究リーダー：参天製薬)、青柳伸男(国立衛研薬品部)、  
檜山行雄(国立衛研薬品部)、坂本知昭(国立衛研薬品部)、  
柳原義彦(大阪府健康福祉部)、栗原陽子(大阪府健康福祉部)、  
齋藤明男(群馬県保健福祉部)、石井勇司(静岡県環境森林部)、  
伊井義則(小野薬品)、橋本葎人(千代田化工建設)、原 芳明(ザルトリウス)、  
平松勝太(山之内製薬)、今井昭生(エーザイ)、西岡和幸(参天製薬)

### 目次

1. 研究の背景
2. 研究の成果：GMP査察方針提案
3. システム査察制度導入とGMP査察への  
リスク概念導入

# 1. GMP査察手法の研究の背景

## 1-0. 研究に際しての基本的アプローチ

国民(消費者・患者)の立場から  
監視・指導する行政の立場から  
製造・供給する企業の立場から  
“あるべき姿”を考える

## 1-1. 社会の中で医薬品は誰のために必要なのか？ 品質保証は国民のため

国民(病気に罹った時に“くすり”を必要とする)

“くすり”の品質を保証してほしい

行政: 国民の代表として

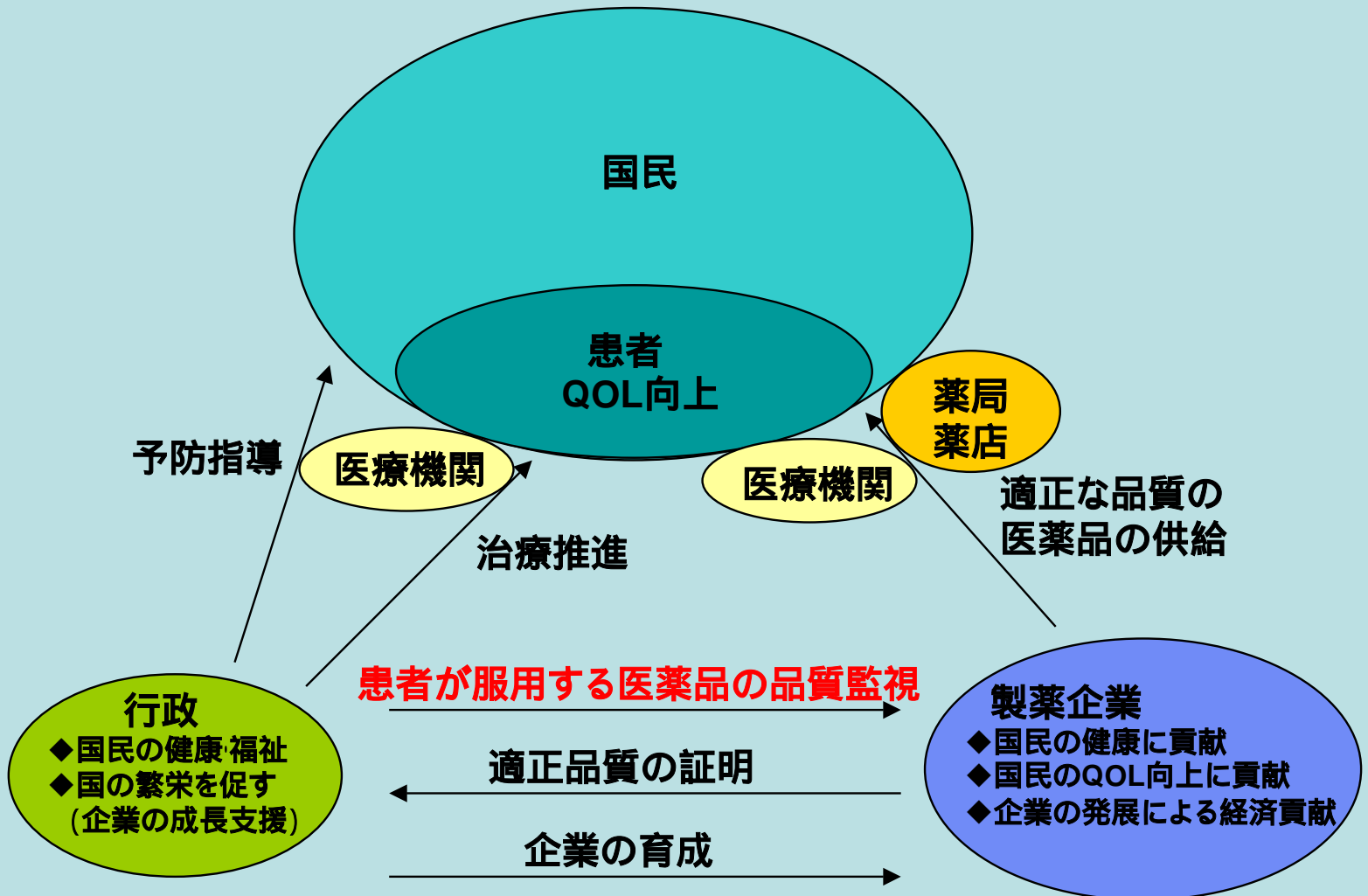
“くすり”の品質の適正を確認する

査察

医薬品企業

適正な品質の“くすり”を  
製造・供給する義務がある

## 1-2. 医薬品関連行政の1つの役割、医薬品企業の役割とは？ “国民の健康に貢献” “適正な品質の医薬品を提供”、“社会の発展”



## 1-3. 継続的な品質保証を遂行するためには？ 製造している製品の定期的Reviewが役に立つ

### 行政

承認時点では、限られたロット数についての確認しかしていない  
製造している製品に係わる全体像を把握することで、製造所の品質保証活動を理解できる



指導する立場としての役割



←  
報告

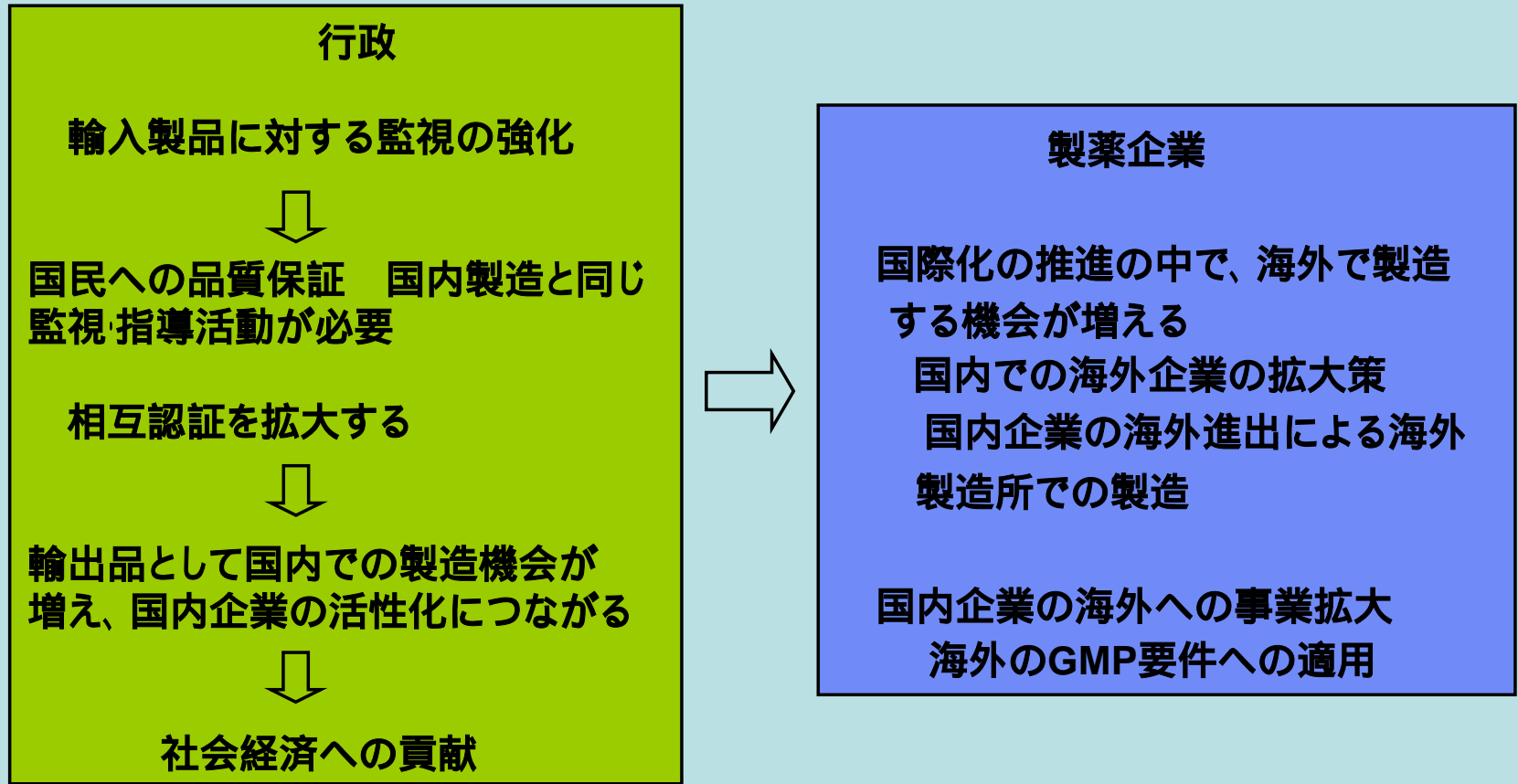
### 製薬企業

傾向分析 プロセスバリデーションがすべてをカバーできないため  
原料・材料の品質変動？  
製造工程管理パラメーターの変動？  
市場に供給した製品の安定性試験  
試験ロット数は、基本的に製造ロット数で決める  
必要に応じて追加 例えば、原料・材料の受け入れ試験結果が規格内でも、経験したことがない場合



定期報告(年次報告)に反映させる

## 1-4. 環境変化？ 国際化ハーモニゼーションに向けて



## 1-5. 厚生労働科学研究(平成14年度)の成果の概要 品質保証システムに設ける管理項目(55項目)

大項目として

責任と権限、組織及び  
資源に関する宣言  
(リスクアセスメントも含む)

文書管理

自己点検と管理者監査

製造管理

品質管理

教育・訓練

バリデーション

製造販売後の製品の安定性

変更管理

不合格品

苦情処理

回収・警告処理

委受託製造

製造販売後安全性管理

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  
安定性など)

## 1-6.Win-Winの理解に基づくGMP査察

指導・監視を判りやすくするためにガイドラインを作成し、公表することが望まれる。(国民に対しても判りやすい)



企業のあるべき姿について、適正な監視・指導を実施するための行政のあるべき姿

**Win-Winを達成することの重要性:**

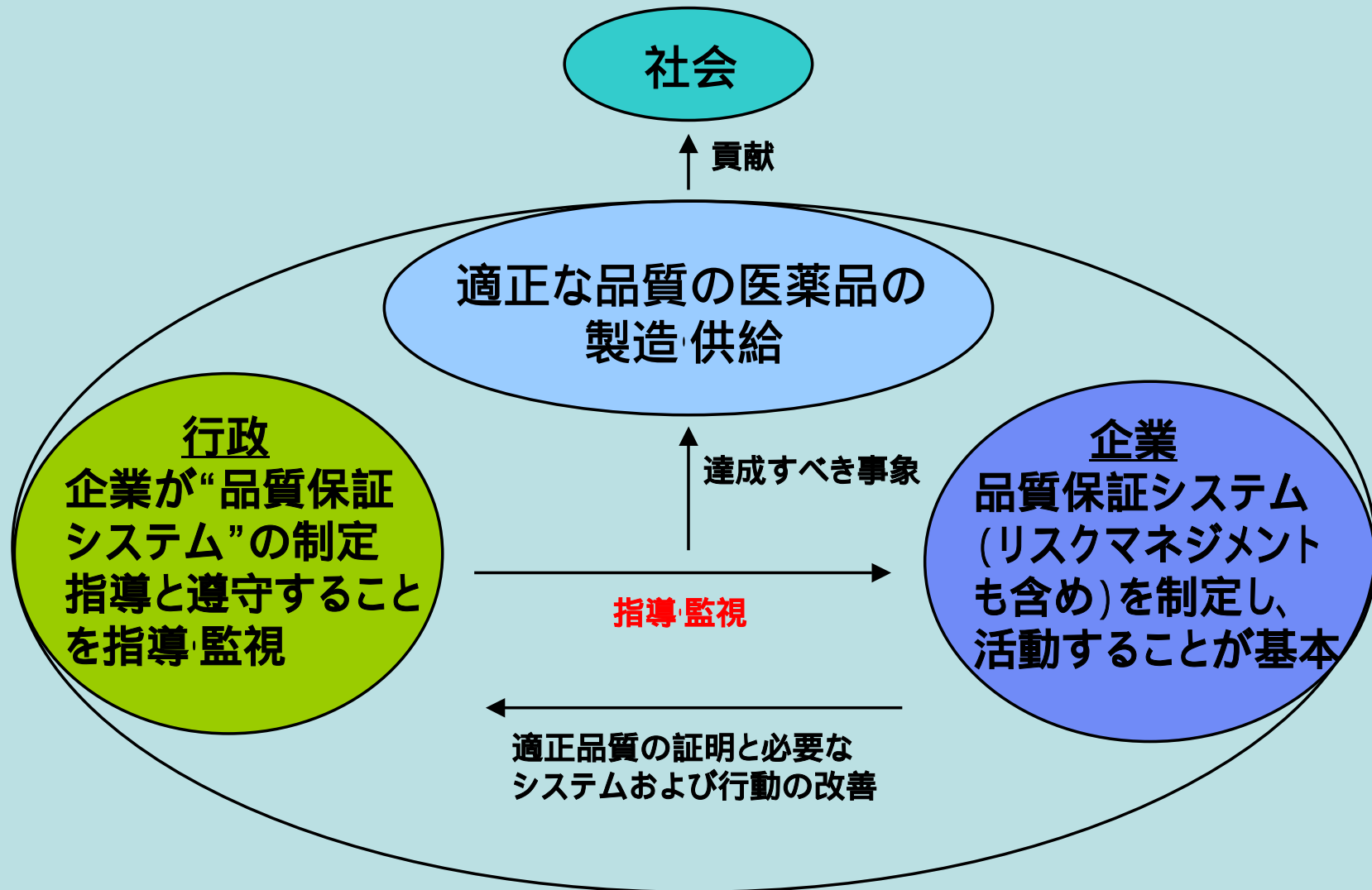
行政は企業から供給される製品の品質確保を最優先とし、企業存続と発展のために必要な製品の品質確保を達成するための指導を実施する

企業は行政の指導を、製品の品質確保により顧客満足を達成し、企業の存続と発展のために実施されていることを認識する。

従って、査察は査察側および被査察側ともWin - Winの理解で実行される必要がある



# 1-7.GMP査察方針・手法の達成すべきことは？ 医薬品供給での社会貢献



## 2. GMP査察の方針を設定の意義

### 査察側

査察の基本方針と  
査察方針(11項目)を  
設定する意義(目的)

規制当局は業者に対し、  
製造・供給する製品に  
係わる品質保証の恒常性に  
対する理解を促すために  
指導したいことを明確にする



国民の利益を最優先に考える  
指導  
国民の信頼を獲得することが  
企業にとって重要であることを  
指導



国民の健康維持  
企業の存続

### 被査察側

業者が査察方針を  
理解する意義

国民の利益につながる  
医薬品を供給意識の  
継続  
設定し、実行している  
システムの改善および  
製品特性の熟知にも  
つなげる

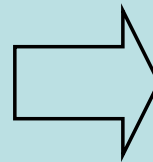


顧客満足達成  
社会にとって存続して  
ほしい企業になるため

開示の目的



Open  
and  
Fair



## 2-0.基本方針

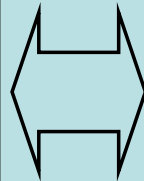
### 査察側

査察の基本方針  
査察側が確認・指導したいこと

業者の製造・供給する  
製品に対する品質の考えと  
品質保証を遂行する姿勢・活動



厚生労働省令を含めた品質  
システムに対する遵守状況の  
査察



### 被査察側

製造所及び製造販売業者  
(被査察側が実行すべきこと)  
製造・供給する製品に対する  
品質の考えと品質保証を遂行  
する姿勢・活動

顧客満足  
企業存続

製品・サービスの  
品質確保



目標: 品質基本方針



戦略: 品質システム(厚生労働  
省令とリスクマネジメントも含む)  
の制定



戦術: SOP等

## 2-1. 査察方針: 査察の分類

### 査察側

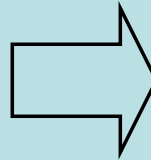
何故、査察をしなければ  
ならないのか？  
何を査察しなければなら  
ないのか？  
査察による成果？



査察の分類と根拠  
査察の目的  
査察の項目: 査察手法2(4)に  
記載するものから  
必要なものを選ぶ

成果: 新規承認・一変承認・  
更新承認・不良品出荷  
の未然防止・危機回避

Open  
and  
Fair



### 被査察側

業者は査察される目的と  
成果を理解することで、  
達成しなければならない  
ことを理解しやすくなる  
ことと、査察時の指摘の  
理解を助ける

是正処置の迅速化

## 2-2. 査察方針: 査察のシステム制度

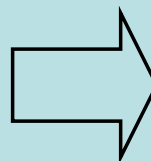
### 査察側

#### システム制度の導入目的



- 製造に係わる製造所の全体最適の確認
- 査察の適正化と公正化
- 査察の効率化(汎用ラインあるいは同類の製造ラインの一括査察が可能)
- 不具合の発生プロセスの発見が容易

Open  
and  
Fair



### 被査察側

業者の活動の全体最適化(最終製品)と全体最適のための各構成プロセス(製品を製造するプロセス)の適正状態の理解が容易

保有すべきシステムの理解が容易

## 2-3. 査察方針: 被査察側の品質システム確認

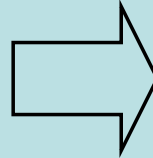
### 査察側

製造・供給する製品の品質確保のために必要なシステムの構築と運用状況の査察の意義



製品の品質保証の恒常性を確保するためには、“決められたプロセスが、いつも出来ること”が実行できていることを確認するために企業が有する品質システムの存在を確認し、システムの運用状況と照合することで、製造される製品の品質保証確認の主手段となる

Open  
and  
Fair



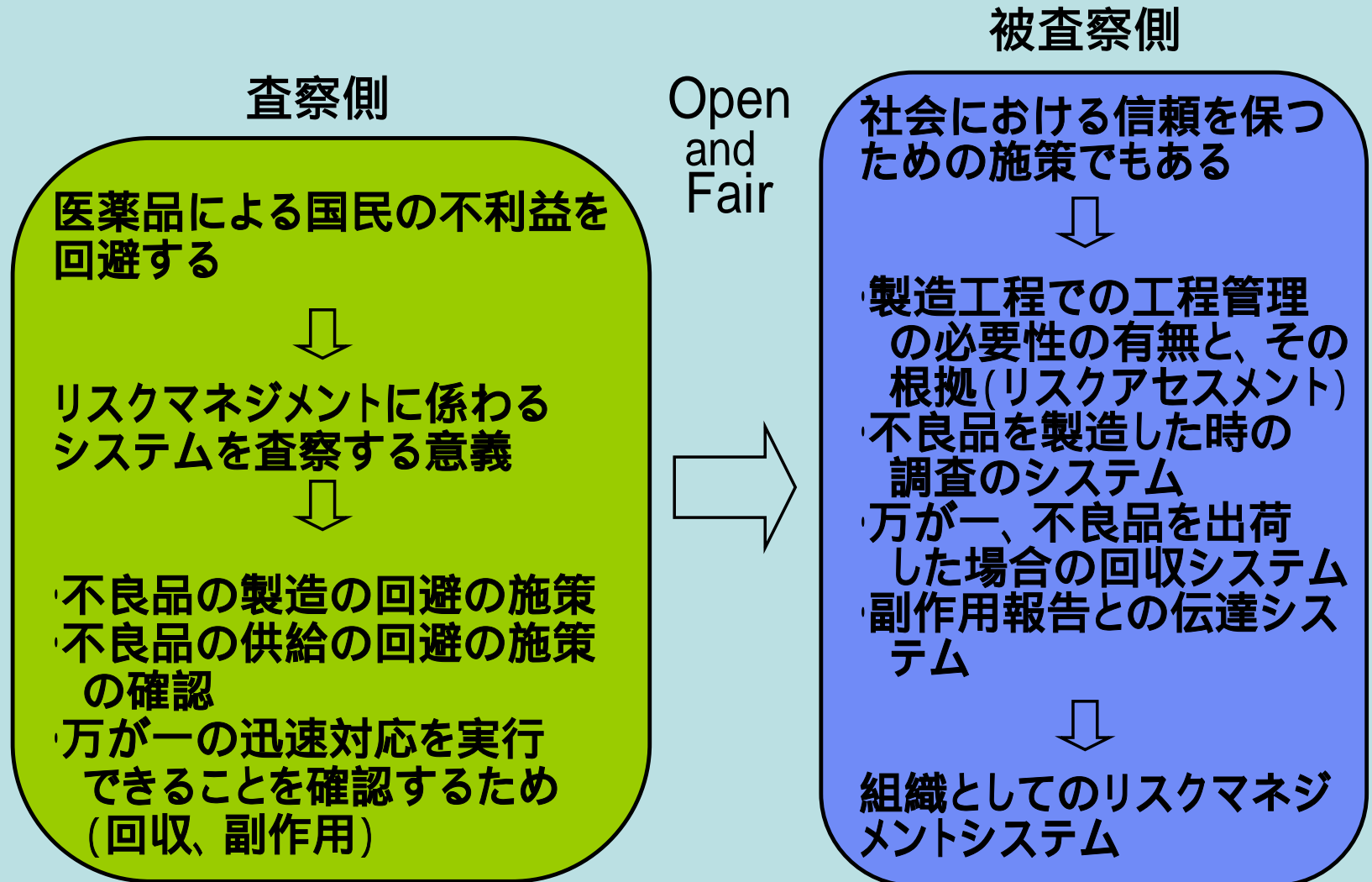
### 被査察側

“いつも同じことを実施する”ためには、指針の役割を果たす“システム”と操作に係わるSOPが必要であることを認識する  
システムは、リスクアセスメントを実施し、実行可能であることを確認する



品質保証の科学的妥当性と品質確保のための本質の理解につながる

## 2-4. 査察方針: 被査察側のリスクマネジメントの確認



## 2-5. 査察方針: 承認前査察

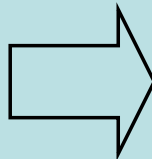
### 査察側

申請した製品 (P3で用いた  
治験薬と同じ品質、あるいは  
先発品と同等) が恒常的に  
製造出来ることを確認する



企業が“与えた承認事項を  
遵守できる”ことの確認

Open  
and  
Fair



### 被査察側

承認事項の遵守



製造・供給する製品の  
品質の基準はどこにある  
かを理解する

特に製品の特性に影響する重要工程を適切に設定すること。又、その管理方法が妥当であることを証明すること 確認することが必要である。



## 2-6. 査察方針: 製造工程管理の科学的妥当性とリスクアセスメント

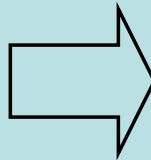
### 査察側

同等の製品を恒常的に製造するためには、工程管理の必要性を確認する。即ち、いつも同じ製品を製造するため工程管理方法が製品の品質を保証することが出来るかに基づき、方法の科学性の根拠の妥当性と設定した工程管理項目で何が達成できているかのリスクアセスメントの状況を確認する



ロット内およびロット間の恒常的整合性を確認する手法である

Open  
and  
Fair



### 被査察側

最終製品の規格試験のサンプルが、ロットの代表であることを証明するために工程管理が必要であることの理解が促される



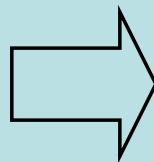
試験しなかった製品だけが世の中に供給されるため、試験に用いた製品がロット代表であることを保証する必要がある

## 2-7. 査察方針: 査察項目と品目および剤形

### 査察側

全体最適の観点から、剤形毎に査察項目を設定することを基本とする 査察の効率化  
製品は剤形で製造工程が異なるため、剤形毎に査察項目を設定する  
同じ剤形でも、製造工程が大きく異なる場合は、工程ごとの査察項目が必要となる  
類似剤形でも特殊機能を持つ品目については、特殊機能に影響を及ぼす工程を特定し、査察する

Open  
and  
Fair



### 被査察側

剤形毎に全体最適する  
資源の有効利用

有する製造プロセスで何を製造するのが適切かを理解する。ただし、保有する設備で適正に課題がある場合の製造プロセスの管理方法から実行する施策をとる

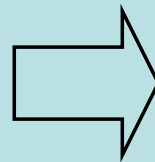
## 2-8. 査察方針: 製品のリスクに基づく査察

### 査察側

製品の安全性の観点から、  
汚染、主薬の持つ副作用  
に着目し、特別な管理を必要  
とする製品については、重点  
的に査察する

製品の有効性の観点から、  
有効性の最大化のために  
特殊機能を有している製品は  
重点的に査察する

Open  
and  
Fair



### 被査察側

製品の特徴を熟知し、  
必要な管理を講じる

## 2-9. 査察方針: 査察プログラムと査察の合理性

### 査察側

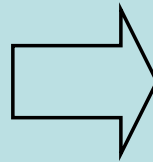
システム査察制度に基づき、製造所毎の評価を行い、以前の評価に従い、査察プログラムを設定する



製造所毎に強み弱みを明確にし、弱みの改善を中心とした査察を実施する

査察プログラムを提示することで査察の効率化を図る

Open  
and  
Fair



### 被査察側

提示される査察プログラムで、製造所の評価がわかる

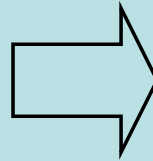
査察プログラムを理解することで、査察準備と対応が容易になる

## 2-10. 査察方針: 国際化

査察側

日本国民に使用する製品  
については、日本の当局が  
製品の品質の確保の状況を確認する

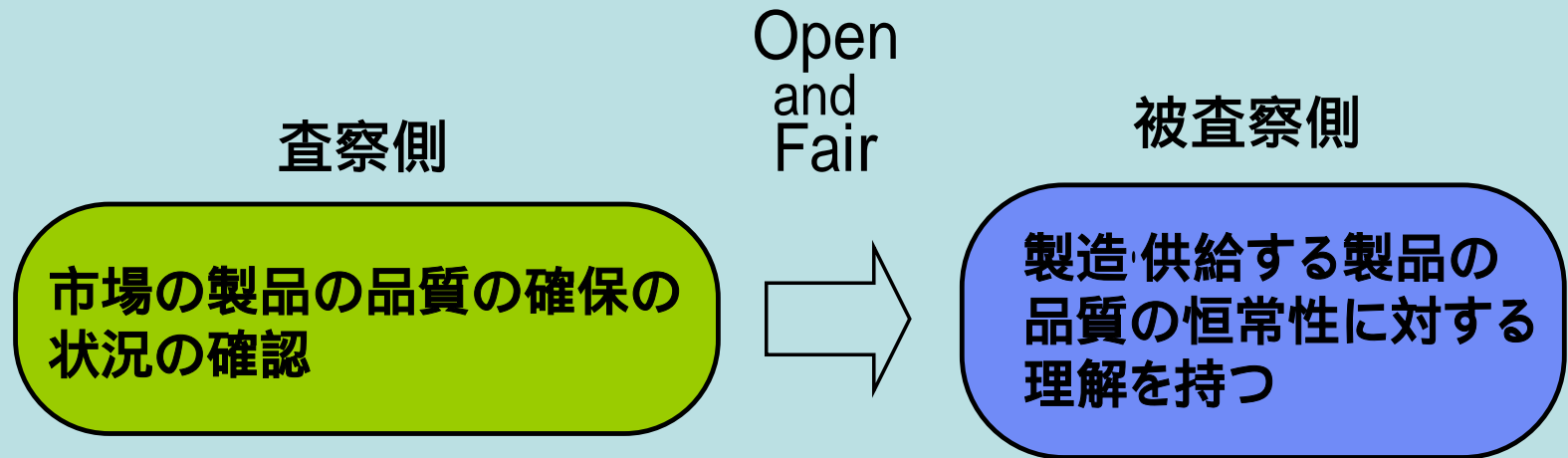
Open  
and  
Fair



被査察側

顧客の社会を理解  
する

## 2-11. 査察方針: 年次報告



## 3. システム査察制度導入

### 3-1. GMP 査察方法の発想転換

#### ボトムアップ査察方式

ひとつひとつの適合状態を組み合わせて、  
最終的にGMP適合性を評価する。



#### “トップダウン”査察方式

6つのサブシステムにおける要求事項が満たされているかを評価

## 3-2. GMP 査察の現状

### 米国でのGMP査察の経緯・動向

2年に1回の隔年査察を充分に実施することが出来なかった。



査察の効率化

医療機器査察に  
Quality System Inspection Technique



査察の効率化

医薬品製造査察にシステム査察  
System-Based Inspectional Approach



査察資源の適正配分

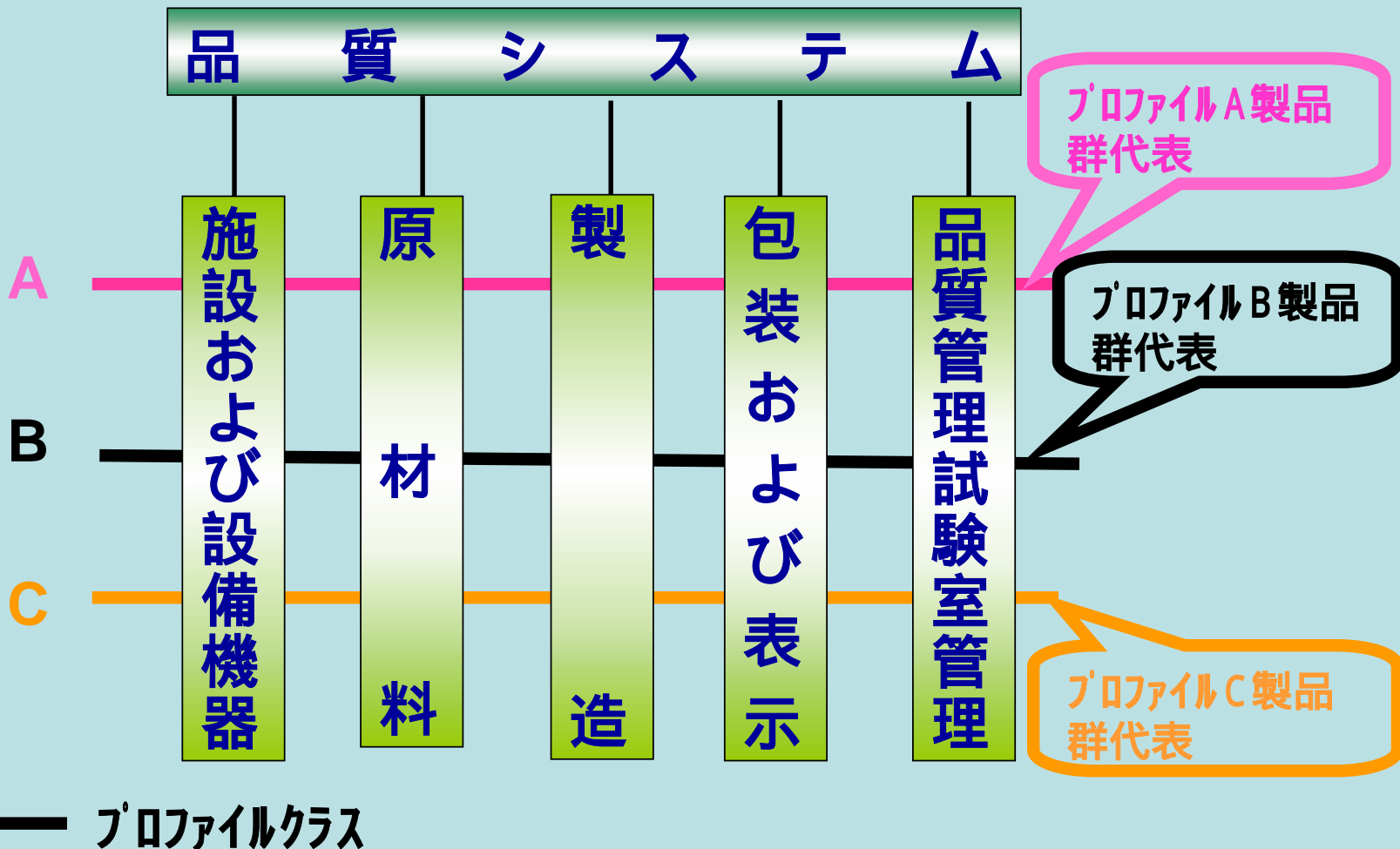
21世紀の医薬品cGMP  
Risk-Based Approach

査察対象の増加  
査察資源の減少

- ・ リスクに基づく査察資源の配分
- ・ CMC審査とGMP査察の調和
- ・ 査察官の教育強化
- ・ 企業とFDAとの良好なコミュニケーションの構築



## 3-3.FDAシステム査察概要



## 3-4. GMP 査察のシステム化

現行：品目別、全般的なアプローチ

指摘事項の波及効果は特定の品目、当該工場に留まる場合が多い

提案：GMP要件を幾つかのシステムに分割し、システムとして評価

### 1) 査察の効率化

特定の品目ではなく、システム自体の構築性・機能性を評価

### 2) 査察効果の拡大

指摘事項の波及効果は特定の品目ではなく、当該システム全体に及ぶ。

他の自社工場がある場合は、全ての他の自社工場にも及ぶ。

## 3-5. システムの分類

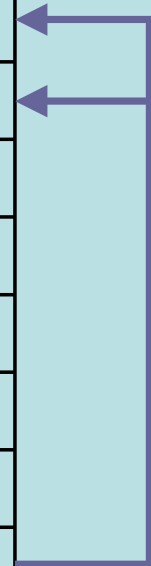
検討を重ね、種々のシステムモデル案を構築したが、GMP査察の  
ハーモナイズを優先すべきとの結論に至った。

- 1) システムの分類: FDAのシステム査察を採用 6つのシステム
- 2) 日本には製造業区分制度

**製造システムに製造業区分制度を反映**

## 3-6. システム査察の分類

共通システム	品質保証システム	
	構造設備システム	
	原材料システム	
	包装・表示システム	
	試験室管理システム	
特有システム (製造業区分)	製造システム	無菌
		一般
		生物由来
		放射性
		<del>表示・包装・保</del> 管



## 3-7. 査察の分類

GMP (品目別、全般的アプローチ)	1) GMP (システム別)
	2) 品質マネジメント (自主改善能力)
	3) 技術的適格性 (品目別)

### 1) GMP査察

GMP査察の基準としては、現行査察と同様に厚生労働省令・通知等をベースとしたGMPの適合性を調査する。GMP適合の評価方法は、品目別ではなく、カテゴリ（GMP要求事項を6個のシステムに分割）別に調査する。

### 2) 品質マネジメント (自主管理能力の評価)

ISO9001の概念を取り入れ、品質マネジメントを努力目標として要求する。経営者の品質保証業務への参画、継続的改善等を調査し、製造業者自らが継続的に品質保証レベルを向上させていく認識・システムがあるかを確認する。

### 3) 技術的適格性

新規品目に関する技術移転、承認申請書との整合性等を調査し、承認の対象となった製剤と同等な品質の医薬品を恒常的に製造することができる技術的適格性を有しているかを確認する。

## 3-8.各システムの概要

システム名	細 目
品質	品質マネジメント、組織管理、文書管理、自己点検と管理者監査、教育訓練、製品品質の照査、衛生管理、販売後の製品の安定性・安全管理、苦情・回収・警告処理、不合格品処理、バリデーション、委受託製造、変更管理、逸脱管理
構造・設備	施設及び設備機器の適格性確認（設計、据付時、稼動時）、ユーティリティ管理（空調・水処理システム等）、設備稼働に必要で製品に接触する物質の適正使用、装置の厚生及び予防保全、洗浄と洗浄バリデーション、汚染防止管理、保管設備の適格性・保全管理、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
原材料	原材料・中間製品の物流（受入れ、サンプリング、試験、保管、出納）管理、供給業者の試験結果についての検証、不合格品の隔離保管、製造用水及び工程で使用されるガスの管理、製品の物流（保管・出荷）管理、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
製造	手順書類、製造指図書・記録書、ロット混合、製剤化、工程管理（工程内サンプリングと試験も含む）、汚染・混同防止、バリデーション、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
包装・表示	受入れ、手順書・記録書、ラベル（表示材料）検査と使用法、ラベル（表示材料）の保管・発行、バリデーション、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
試験室管理	機器管理、セキュリティ、試薬・試液・標準品管理、手順書・記録書、バリデーション・検証、サンプリング、当該システムに関する変更管理・逸脱管理、生データの信頼性と保管管理、安定性試験・参考品・保存品、

## 3-9. リスク評価に基づく査察方法・頻度

### 1) 現状のGMP査察

- 企業活動が活発な企業ほど、GMP査察を受ける機会が多い
- 従来の製品のみを製造している企業はGMP査察の機会が少ない  
医療現場に大量の医薬品を供給している企業に査察資源を入力しており、  
**量的な観点からはリスク的な査察資源の配分**と言える

### 2) リスク評価の変更

患者さん等の**リスクに基づいて査察資源を効果的に投入**。

$$\begin{aligned}\text{リスクの大きさ} &= \text{リスクの重大性} \times \text{発生頻度} \times \text{出荷数量} \\ &= \text{企業のGMPレベル} \times \text{出荷数量}\end{aligned}$$

リスクの高い(**GMPレベルの低い**)企業に査察資源を入力

企業内でのリスクの高い(**GMPレベルの低い**)システムに査察資源を入力

**GMP査察は手段であって、目的ではない。**

## 3-10. リスク評価

リスクに基づいて査察資源を効果的に投入。

		高い	リスク			低い
企 業	製造業区分	無菌	生物由来	放射性	一般	表示・包装・保管
	GMPレベル	低い (企業格付け: C			B	高い A)
	新規性	新規参入企業		新設工場	既設工場	
	回収	クラス	クラス	クラス	回収無 (含む発生頻度)	
企業内の各システム		低い (企業格付け: c			b	高い a)

基本ベース (製造業区分, GMPレベル, 新規性)

実績ベース (回収)

基本ベースにより企業としてのリスクを評価し、実績ベースとして回収の発生状況によるリスクも評価する。

リスクを評価し、査察頻度・査察手法・査察対象を決定する。



## 3-11. システムの評価

**査察チェックリスト(全都道府県統一)**を用いて各システムの評価を行う。

評価	評価基準
a	優れたシステムが構築され、極めて良好に機能している。
b	システムが構築され、概ね良好に機能している。
c	システムが構築・機能しているが、一部改善すべき点がある。
d	システムの構築性・機能性に、重大な問題点が認められる。

## 3-12. システムの評価

製造システム以外のシステム：品目に拠らず、システム自体を評価

製造システム：下記概念にしたがってリスクの高い品目に着目してシステムを評価

項目	高い	リスク	低い
薬のライフサイクル	新薬	後発品	第2種医薬品
封じ込め	必要		不要
技術	新規技術		従来技術
放出制御	有		無
工程	多く・複雑		少なく・単純

その他リスクが高い品目

固形製剤：極低含量製剤、無菌製剤：無菌操作法により製造

複数の製造業区分を取得している場合は、製造業区分毎に最低1品目を選定

## 3-13. 企業格付け

判 定	意味合い	判定基準 (例) 各システムの評価により判定 全ての基準を満たすこと
A	適合かつ自主改善 能力が極めて高い	1) 品質システム = a 2) a の合計 3 個 3) c 及び d 評価がないこと。
B	適 合	1) 品質システム b 2) c が 1 個以下 3) d 評価がないこと。
C	概ね適合	1) 品質システム c 2) d 評価がないこと。
D	不適合	1) 上記以外の場合。

査察チェックリストでの評価レベルによっては判定基準の変更が必要

企業格付けは回収の発生状況(レベル・発生頻度)によっては格下げされる場合がある。

## 3-14. 製造システム及び企業格付け

### 基本コンセプト

製造システム：複数の製造業区分を有する場合、区分毎の評価付けを行う。

例えば 一般：b 無菌：c と判定された場合

案1：製造システムとしての評価は 区分毎の評価付けで最も低い評価 とする。

製造システム：c

案2：区分毎の評価を尊重

製造システム(一般)：b 製造システム(無菌)：c

### 企業格付け

製造業(一般)としての格付けと製造業(無菌)としての格付けが

異なってくる場合もある。

## 3-15.GMP査察の頻度・手法

### 一般製造業者及び無菌製造業者の場合

製造業者 格付け	査察手法	承認申請		
		新規品目追加	軽微変更	一変対象の変更
A	査察方法	実地又は書面*	省略	書面
	査察対象	技術的適格性の確認 当該品目のGMP適合性	-	変更対象
B	査察方法	実地	省略	書面
	査察対象	技術的適格性の確認 当該品目のGMP適合性	-	変更対象
C	査察方法	実地	書面	実地
	査察対象	技術的適格性の確認 当該品目のGMP適合性	変更対象	変更対象

\* : リスクが非常に低い品目と判断された場合

## 3-16.GMP査察の頻度・手法

表示・包装・保管製造業者の場合

製造業者 格付け	査察手法	承認申請		
		新規品目追加	軽微変更	一変対象の変更
A	査察方法	省略	省略	省略
	査察対象	-	-	-
B	査察方法	書面	省略	省略
	査察対象	技術的適格性の確認 当該品目のGMP適合性	-	-
C	査察方法	実地	書面	書面
	査察対象	技術的適格性の確認 当該品目のGMP適合性	変更対象	変更対象

## 3-17.GMP査察の頻度・手法

### 一般製造業者及び無菌製造業者の場合

製造業者 格付け	査察手法	その他の査察 *	製造業許可更新査察
A	査察方法	実地	書面
	査察対象	全システムを5年間で確認	過去5年間査察結果
B	査察方法	実地	書面又は実地 **
	査察対象	全システムを5年間で確認	過去5年間査察結果 実地実施の場合：品質システム
C	査察方法	実地	実地
	査察対象	全システムを5年間で確認	品質システム 過去5年間査察結果の書面評価

\* : 定期査察を主とするが、構造設備等の変更や集去に絡めて確認

\*\* : 実地が必要と判断した場合のみ

## 3-18.GMP査察の頻度・手法

表示・包装・保管製造業者の場合

製造業者 格付け	査察手法	その他の査察 *	製造業許可更新査察
A	査察方法	実地	書面
	査察対象	全システムを5年間で確認	過去5年間査察結果
B	査察方法	実地	書面
	査察対象	全システムを5年間で確認	過去5年間査察結果
C	査察方法	実地	書面
	査察対象	全システムを5年間で確認	過去5年間査察結果



## 3-19.製造報告書

会社名称	**薬品**工場		他工場	富山県に1工場		
住所等	**県**市**町** - ** - **					
従業員数	120名(製造部門:80名、品質部門:25名、その他:15名)					
製造管理者	氏名:**、電話:**、FAX:**、e-メール:**					
製造概略	製剤区分	製造品目数	年間製造ロット数	回収		
				クラス	クラス	クラス
	一般製剤	27品目	840ロット	0件	1件	0件
	無菌製剤	6品目	95ロット	0件	0件	0件
	生物由来製品	-	-	-	-	-
	放射性医薬品	-	-	-	-	-
包装表示保管	-	-	-	-	-	-

製造業者は年1回、製造状況を文書で所轄管轄都道府県に提出

## 3-20. 査察プロフィール(製造区分:一般)

査察名称	備考	品質	構造	原材	製造	包装	試験	業者格付け
格付け*		b	b	a	c	b	c	C
A錠の新規承認申請	実地調査：適	-	-	-	-	-	-	B
B錠の承認事項の軽微変更	省略	-	-	-	-	-	-	-
定期査察		-	b	-	b	-	-	B
定期査察（収去）	収去到合わせて調査	b	-	-	-	-	c	B
構造設備変更	構造設備変更：適合に合わせて調査	-	-	a	-	b	-	B
緊急査察（クラスの回収を2回連続）	回収の原因である包装を調査	-	-	-	-	c	-	C
業許可更新	過去5年間の査察結果の評価	b	b	a	b	c	c	C

\*: 査察チェックリストにより、一旦、全製造業者を評価する必要がある。

## 医薬品の製造方法等の変更に伴う品質規格に関する研究

主任研究者： 奥田晴宏(国立衛研) 分担研究者：谷本 剛(国立衛研) 川西 徹(国立衛研) 檜山行雄(国立衛研) 鹿野真弓(総合機構) 協力研究者：小嶋茂雄(国立衛研) 青柳伸男(国立衛研) 小幡孝行(山之内製薬(株)) 楠山久美子(中外製薬(株)) 清原孝雄(住友製薬(株)) 松下潤一(藤沢薬品工業(株)) 高本幸子(武田薬品工業(株)) 浜松利明(エーザイ(株)) 百合本孝範(アベンティスファーマ(株)) 斉藤洋之(キリンビール(株)) 横手公幸(化血研)

### 1. 初めに

平成 14 年薬事法改正により、医薬品の品質に関する承認要件として規格及び試験方法、貯蔵方法、有効期間に加えて製造管理、品質管理が追加された。一方、従来は承認内容を変更するためには承認事項一部変更(一変)承認申請を行い、審査を経た後でなければ、変更することは出来なかったが、本改正によって、厚生労働省令で定める軽微な変更については届出でよいとされ、変更管理の効率化が図られるようになった。

平成 17 年度薬事法施行を控え、申請書に記載すべき品質保証にとって必要な製造場所・製造方法等の記載の範囲を明らかにすることおよび一変承認申請事項と軽微変更届出事項を特定することを目的として研究を行った。研究対象は化学薬品原薬、化学薬品製剤および生物薬品とした。国衛研等の研究者が、昨年度実施した欧米等の規制状況等に関する基本的な研究を踏まえ、医薬品産業界の研究協力者も交えて、製造方法等の記載内容および軽微変更の範囲について討論した。本講演では、討論を通じて明らかとした事項に関してそのポイントを紹介する。なお、生物薬品については従前の取扱いと大きく異なることになったことから、割愛する。

### 2. 承認申請書記載事項変更の必要性

薬事法改正に伴い承認申請書の記載事項を変更する妥当性が改めて議論され、次のような認識に達した。即ち、薬事法の改正により製造承認から製造販売承認へ移行するとともに、製造の全面委受託が容易になり、海外における製造も今後増加すると考えられる。また、CTD 申請が義務化され、さらに「製剤開発」が ICH のトピックとして正式に議論され、我が国においても製造方法の規制に関しては欧米と同様の対応を迫られることが予想される。このような国内外の現状から鑑みて、承認審査に関しても一層の国際整合性を保った手続きを構築する必要がある。

### 3. 想定した品質に関する新たな薬事制度

軽微変更の範囲などを考察する上で、次のような制度を想定した。なお、この想定はパブリックコメントに付された「改正薬事法に基づく医薬品等の承認申請書における製造方法等に係る記載要領及び記載変更に関する取扱い(案)」に関する意見募集について(平成 16 年 8 月 2 日厚生労働省医薬食品局審査管理課)(以下通知案)の記載とほぼ一致している。

即ち、

- ・ 医療用新医薬品の新規承認申請あるいはその再審査期間中の一変承認申請の審査時に、申請者は製造方法欄の各事項について、今後の変更時の一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項を予め設定し、規制当局に申請する。規制当局はその申請の妥当性を審査の段階で判断し、各事項を一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項として承認する。<sup>注1</sup>
- ・ 軽微変更届出が提出された場合には、規制当局は GMP 査察時に申請者が保管しているバリデーションデータ等を基に、変更が適切であったことを確認する。
- ・ 承認申請書は、一変承認申請対象事項、軽微変更届出対象事項および操作条件の取扱い（目標値・設定値か否か）が明確に特定される形式で記載することとする。

#### 4. 化学薬品原薬及び製剤の承認書記載事項と軽微変更届出対象に関して

化学薬品原薬及び製剤の承認書記載事項等の詳細に関しては、通知案の別添「化学薬品原薬（製剤）の製造方法の承認申請書記載要領」を参照していただきたい。本稿ではこれらを作成する上で基礎的事項や概念である一変承認申請対象事項及び軽微変更届出対象事項の切り分けの考え方、目標値・設定値の取扱い、および承認書の機能に関して特に記述する。

##### 4 - 1 一変承認申請対象事項及び軽微変更届出対象事項の切り分けの考え方

製造方法欄に記載された事項の変更は、いわゆる GMP における変更管理の観点からは全て重大な変更に関する事項といえよう。従って、軽微変更届出対象事項であっても、変更の際には適切な変更管理が求められることに変わりはないことをまず強調したい。

原薬に関しては、一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項は欧米の変更管理に関する規制状況も参考にしつつ以下のように考えて切り分けた。

製造工程（ルート）の質的な変化（即ち異なる物質を出発物質とする場合や異なる中間体が生じるような場合など）は、製品の品質に重大な変更をもたらすおそれがある。工程や最終製品・中間体などの品質評価に用いる試験法も新たに設定する必要が生じるケースがありうる。その様な変更の場合には、用いる評価方法の妥当性も含めて行政が事前に変更の妥当性を評価することが適当 - 即ち一変承認申請対象事項 - であると考えられる。

一方、パラメータ等の量的な変化は、おそらく変化の範囲が限定的であるので、従来の評価方法が適用可能であり、変更前後での品質の同等性が確認できれば製造販売業者の判断で変更して差し支えないと考えた。

製剤に関しても切り分けに関する考え方は原薬と同様である。即ち、承認規格項目に代表される品質基準項目に直接影響を与える工程を重要工程とし、それらの工程の“品質終点基準”、品質終点基準を満たすための管理手法（運転パラメーター）まで含め承認書に記載することを前提とする。重要工程単位操作の原理、品質終点基準としての工程管理基準の変更には事前承認が必要と考え（一変承認申請対象事項）、一方品質終点基準を管理するための、運転条件などは軽微変更届出対象とすることが適当と考えた。

#### 4 - 2 目標値・設定値の取扱い

製造時には予め規定されたパラメータと一致するように製造機器が管理され、設定されなければならないことはいうまでもない。しかし、実際の製造に際しては、値はある巾で変動し、規定されたパラメータとは一致しないケースも想定される。その様なケースでは、定められた変動巾の範囲内ならば変動したとしても品質に影響を与えないパラメータに対しては、そのパラメータを目標値・設定値と定義して、変動巾に関しては承認書上で規定せずに、製品標準書や標準操作手順書で規定することが適当と考えた。規定の巾の範囲の変動は許容することとし、さらに実製造において変動幅から実測値がはずれた場合には、GMPの逸脱管理の規定に従い、逸脱した条件で製造された製品の妥当性を評価することとした。承認書記載事項は当該製品の適否の判定に直接用いられるため、変動幅の承認書への記載を避けることによって、GMPによる逸脱管理を可能とした。無論、実製造において、当初設定したパラメータが様々な理由で大きく変動し、維持できなくなったばあいには、GMP上の逸脱管理ではなくて、軽微変更届出あるいは一変承認申請によってパラメータを修正すべきである。

#### 4 - 3 承認書の機能

改正薬事法施行によって承認書の機能が変化することとなる。従来承認書は、規制当局との合意事項として、製品の適格性（出荷の適否の）判定の基準が記載されていた。なお、この場合適格性に関する判定は最終製品の規格が承認書記載事項と合致しているか否かが中心となっていた。即ち、規制当局はその医薬品の品質が保健衛生上適当かを審査し、最終製品の規格を承認書は規定していたのである。

一方、改正薬事法下の承認書は、最終製品の規格及び試験方法に加えて製造方法及び製造工程管理の基準も記載される。このことは、承認申請書においても当該製品が恒常的に生産可能であることが示されなければならないことを意味する。承認書の機能が変化し、新たに製品標準書、標準操作手順書の適格性の判定基準や重要な変更管理の記録文書としての性格が追加されたことになる。

#### 5 . まとめ

医薬品の品質は最終製品の規格及び試験方法の適切な設定と工程管理によって保証される。本研究では主として新薬を対象として品質確保に必要な事項を検討したが、工程管理等、品質確保のために求められる事項は新薬、既存薬等を問わず、基本的には同じであるべきである。我が国で流通する医薬品品質確保のため、規制当局も含め関係する業界の一層の努力を期待したい。

注<sup>1</sup> 本報告書作成に当たって直接の議論の対象は医療用新医薬品の新規承認申請あるいはその再審査期間中の一変承認申請を行う際の承認申請書記載事項とした。また化学薬品については平成13年5月1日医薬審発第568号「新医薬品の規格および試験方法の設定について」で定義される原薬および製剤を対象とした。

# 医薬品の製造方法等の変更に伴う 品質比較に関する研究

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品等医療技術リスク評価研究事業

- ▶ 主任研究者: 奥田晴宏 (国立衛研)
- ▶ 分担研究者: 谷本 剛 (国立衛研)、川西 徹 (国立衛研)、  
檜山行雄 (国立衛研)、鹿野真弓 (総合機構)
- ▶ 協力研究者: 小嶋茂雄 (国立衛研)、青柳伸男 (国立衛研)、  
小幡孝行 (山之内製薬 (株))、楠山久美子 (中外製薬 (株))、  
清原孝雄 (住友製薬 (株))、松下潤一 (藤沢薬品工業 (株))、  
高本幸子 (武田薬品工業 (株))、浜松利明 (エーザイ (株))、  
百合本孝範 (アベンティスファーマ (株))、齊藤洋之 (キリンビール (株)) 横手公幸 (化血研)

# 改正薬事法に基づく医薬品等の承認申請書における製造方法等に係る記載要領及び記載変更に関する取扱いについて

## 構成

### 記

- ▶ 第1 承認申請書の製造方法に係わる記載
- ▶ 第2 承認審査等の手続きにおける取扱い
- ▶ 第3 その他

### 別添1 . 化学薬品原薬の製造方法の承認申請書記載要領

- ▶ A 一般的な注意
- ▶ B 承認申請書記載例(原薬)

### 別添2 . 化学薬品製剤の製造方法の承認申請書記載事項 -

- ▶ A 一般的な注意
- ▶ B 承認申請書記載例(製剤)
  - B-1 錠剤、B-2 注射液、B-3 凍結乾燥注射剤

### 別添3 . 生物学的製剤等の製造方法の承認申請書記載事項 -

- ▶ A 一般的な注意

# 本研究の目的

〔背景〕 (製品のLife Cycleを通しての品質確保)

## 薬事法改正

製造(輸入)承認から製造販売承認へ  
GMP適合の承認要件への組み入れ

品質管理・製造工程の承認事項化

CTD様式による申請資料の作成義務化

製造(工程管理)、添加物の管理、容器施栓系  
等の資料提出

〔研究目標〕

承認範囲の拡大

## 最新の国際動向

Comparability of Biotechnological/  
Biological Products

リスク管理  
製剤開発の経緯

承認事項の切分け

軽微なもの 届出  
軽微でないもの 一変申請

〔成果〕

総合的な品質保証の実現、重点的な審査と効率的な行政システム  
メリハリの利いた製造管理とGMP査察、国際的整合性のある品質保証システム



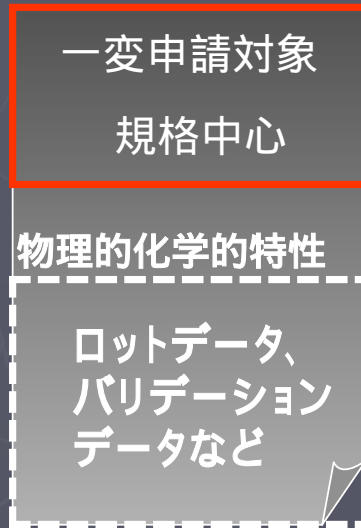
# CTD申請・改正薬事法下における承認申請書のイメージ

大

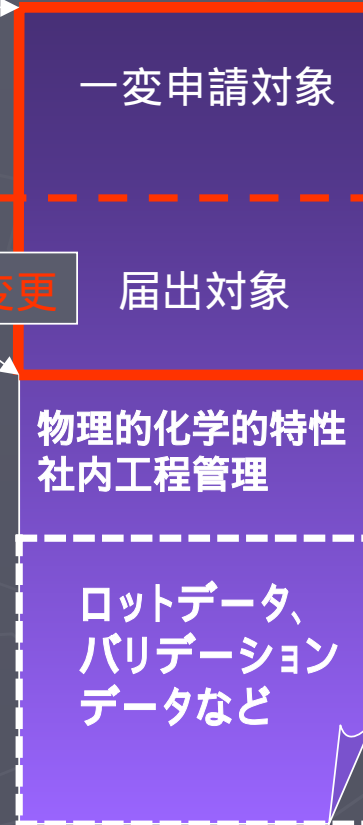
製造(輸入)承認申請書

製造販売承認申請書

変更が品質に影響を  
与える可能性の程度



軽微な変更



承認申請書

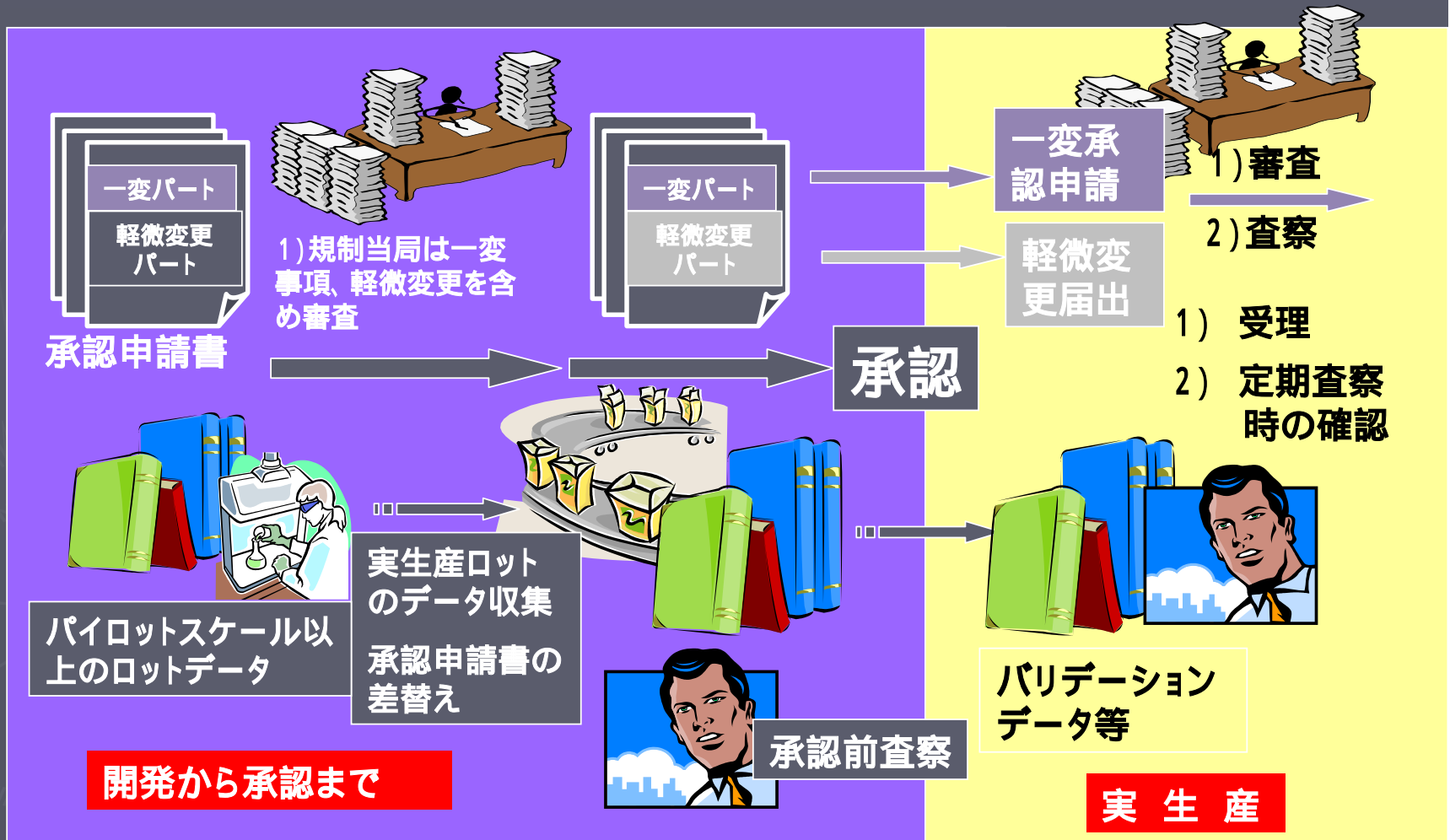
規格 + 製造方法  
(工程管理)

添付資料記載事項

# 軽微変更届

- ▶ 今後の変更時の承認事項の一部変更承認申請対象事項と軽微変更届出の対象事項を予め区別し、設定
- ▶ 一変申請事項、軽微変更届出対象事項を考慮して審査承認
  - 製造方法等の変更：適切なバリデーション、変更管理が実施されていることが前提
- ▶ 届出変更対象と決めた工程の変更であっても、変更管理手続きにおいて品質への影響が否定できない結果などが得られるなど、想定とは異なる場合には、変更中止、再検討、一変申請、新規製品としての承認申請が必要

# 新医薬品等における審査・査察の枠組み



# 製造場所の記載

- ▶ 各製造所・施設(委託した製造業者の製造所および試験検査に係る施設を含む):
  - 名称、住所、製造工程の範囲
  - 原薬の製造および試験検査に係わる施設を含む
- ▶ 構内に多数の施設を有する場合:
  - 建造物番号またはその他施設を特定する情報を記載する。
- ▶ 許可あるいは認定コード

# 製造場所に関する一変承認申請対象事項

製造場所の変更は、適切に変更管理が求められているものであり、原則として承認事項一部変更申請の対象とする。

## ▶ 化学薬品に関する軽微変更届出で良い範囲

- 変更管理が適切になされていることが前提

製造方法の変更が軽微変更届出の範囲とされたもの

- 同一の許可あるいは認定区分
- 関連工程を共有する同系統の品目についても過去2年以内のGMP調査でGMP適合とされている国内に存在する製造場所への変更

試験検査に係る施設の変更

包装・表示・保管のみに係る施設の変更

# 続き

- ▶ 化学薬品に関する軽微変更届出で良い範囲(続き)
  - 国内製造場所から国外製造場所への変更および国外での製造場所の変更も、上記条件に適合する場合には、軽微変更届出事項とする。
  - 同一製造場所内での施設の変更及び / 又は製造工程の範囲の変更で、製造方法の変更が軽微変更届出の範囲とされたものは、原則として軽微変更届出の対象とする。
- ▶ 生物学的製剤等薬品に関する軽微変更届出で良い範囲
  - 変更管理が適切になされていることが前提  
試験検査に係る施設の変更  
細胞基材の調製方法および管理方法に規定する事項  
であって、変更管理が適正になされたもの

# 化学薬品原薬に関する製造方法の記載内容

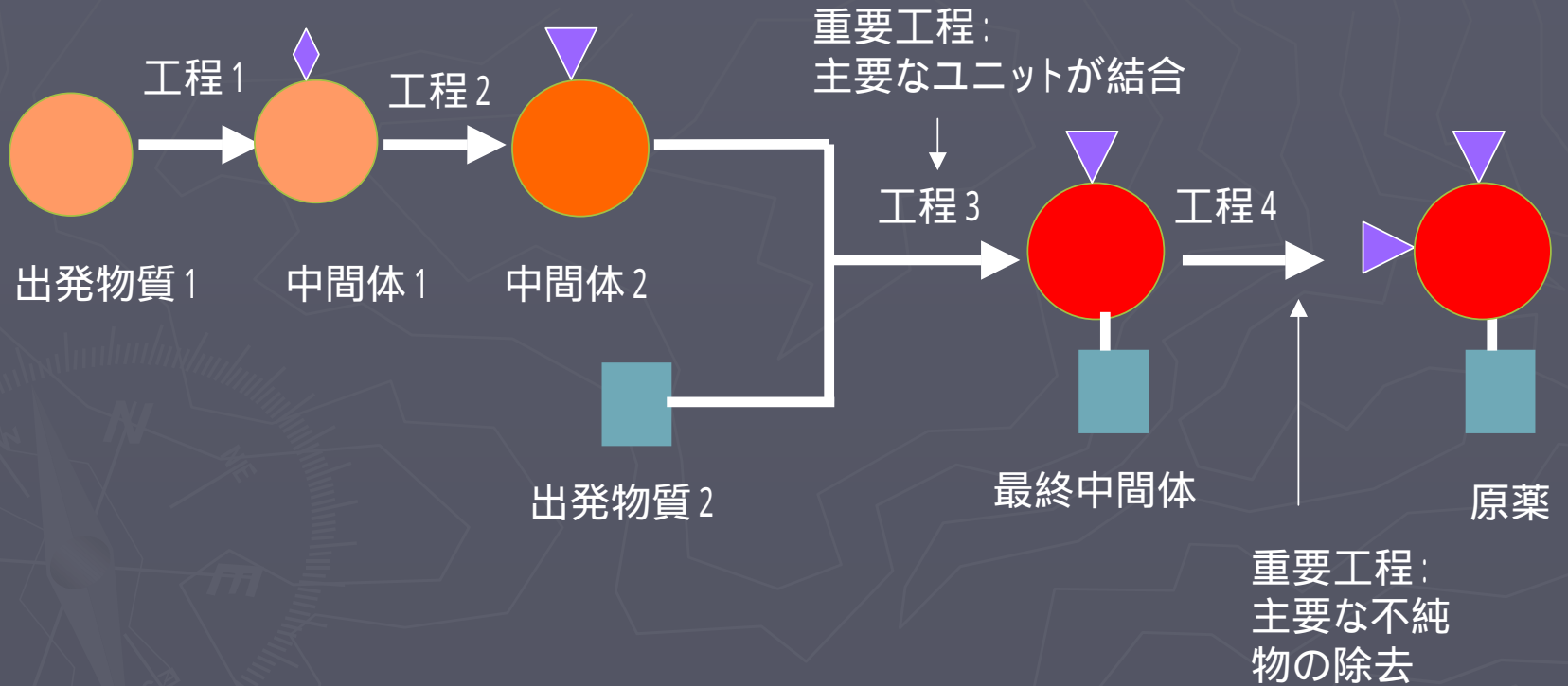
- ▶ 出発物質から原薬の一次包装工程までの全工程を工程に従い記載する。(ただし 二次包装が安定性の確保などの機能を持つ場合は含める)
- ▶ 申請者は原薬の品質確保に必要な工程から記載する。出発物質は、「原薬GMPガイドラインについて」(平成13年11月2日医薬発第1200号)において示された定義に従い、決定する。ただし、反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。

# 製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述する。

- ▶ 特別な機能を有する装置に関しては機器の詳細を記載する。なお、操作条件等は目標値 / 設定値を記載しても良い。
- ▶ 原材料、溶媒、触媒及び試薬の量、装置、操作条件(温度、圧力、pH、時間等)、収率(収量)、重要工程、重要中間体、プロセス・コントロール、等を適切に記載する。



# 製造工程



## 様式 C

### Step 1

2-(1-トリフェニルメチル-1*H*-テトラゾール-5-イル)-4'-プロモメチルビフェニル [1] (21.6kg)<sup>注1)</sup> , 2-ホルミル-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-ペンタジエニル]-1*H*-イミダゾール [2] (6.9 kg)<sup>注1)</sup> , 炭酸カリウム (11.8kg)<sup>注1)</sup> , およびジメチルホルムアルデヒド (60L)<sup>注1)</sup> を 25 で 24時間<sup>注2)</sup> かき混ぜる。水素化ホウ素ナトリウム (3.2kg)<sup>注1)</sup> を加え、更に 25 で 24時間<sup>注2)</sup> かき混ぜる。反応液をろ過し、不溶物を除去する。ろ液を減圧濃縮<sup>注4)</sup> する。残留物に水 (50L)<sup>注1)</sup> を加え、酢酸エチル (50L)<sup>注1)</sup> で抽出する。有機層を水 (30L)<sup>注1)</sup> および 10%<sup>注3)</sup> 食塩水 (30L)<sup>注1)</sup> で洗浄する。有機層を約半量まで減圧濃縮<sup>注4)</sup> する。残留物を 5 で 3時間<sup>注2)</sup> かき混ぜる。析出した結晶を遠心分離<sup>注4)</sup> し、酢酸エチル (10L)<sup>注1)</sup> で洗浄する。

注1) スケールにより変動する数値であり、届出事項

注2) この温度及び時間は目標値 (幅、範囲は製品標準書、SOPに記載し管理)

注3) 濃度は変更可能

注4) 減圧濃縮、遠心分離、減圧乾燥は操作原理

# 化学薬品製剤の製造方法の記載内容

- ▶ 原材料から製剤の一次包装工程までの全工程を工程に従い記載する。
- ▶ 製造工程の流れ図 (原材料、仕込み量、調整液、溶媒、収量、中間製品、1次包装材料等)を示すとともに操作条件を明記する。

(ただし 二次包装が安定性の確保などの機能を持つ場合は含める)

製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述する。

-1 (製剤)

- ▶ 特別な機能を有する装置に関しては機器の詳細を記載する。なお、操作条件等は目標値 / 設定値を記載しても良い。
- ▶ 原材料の量、重要工程、プロセス・コントロール、装置、操作条件(速度、温度、圧力、pH、時間等)等を適切に記載する。

# (製剤続き)

製造工程のうち で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために実施される管理手法(プロセス管理値、判定基準、概略の試験方法など)

添加剤などの原材料の規格及び試験法

中間製品の規格及び概略の試験法。ただし、中間製品の規格が製品の出荷試験の一部として実施される場合は詳細な試験法

一次包装材料の材料名

一次包装材料の製造元及び型番または規格

## < 第五工程 > 糖衣コーティング工程

第四工程で製造した素錠をコーティング機（ハイコーター<sup>注7)</sup>：HC-150<sup>注8)</sup>）に入れ，下掛け液11.5 L<sup>注1)</sup>及びシロップ液11.5 L<sup>注1)</sup>を混合した液を数回に分けてスプレーする．各スプレー後乾燥する前に下掛散布粉を散布する．下掛散布粉の合計量は60 kg<sup>注1)</sup>とする．下掛け終了後入風温度48（45～50）<sup>注9)</sup>で乾燥を行う（標準乾燥時間60分【目標値】）<sup>注9)</sup>．

次に，練り込み液275 L<sup>注1)</sup>をスプレーし乾燥する．

室温付近となるまで自然冷却した後，シロップ液225 L<sup>注1)</sup>をスプレーする．スプレー終了後乾燥する．

マクロゴール6000を150 g<sup>注1)</sup>添加し乾燥を行う．【工程管理 4】

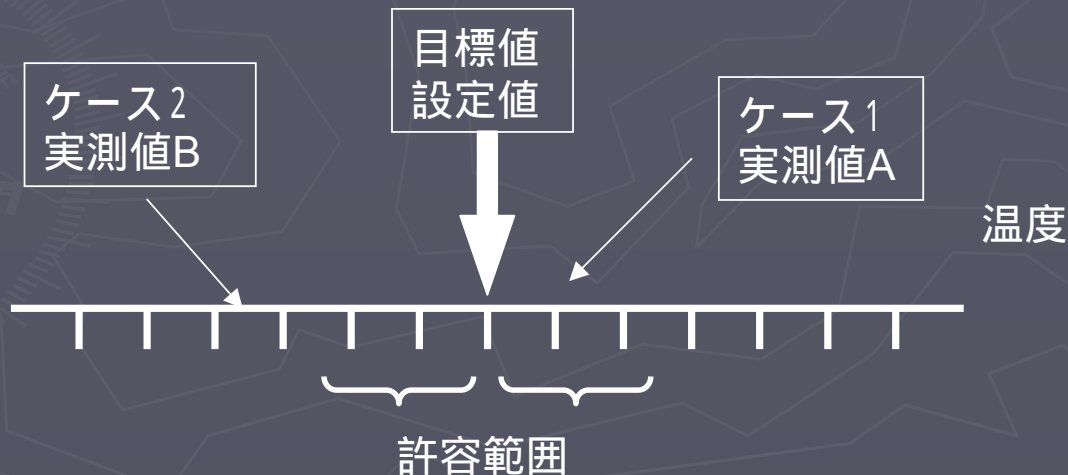
注7) 機種名称は操作原理を示しており、一変事項

注8) 型番はスケールにより異なる

注9) この場合温度及び時間で工程を担保しており重要事項

# 目標値 / 設定値 - 1

- ▶ 目標値 / 設定値を設定した場合には、製品標準書あるいは標準操作手順書に目標値 / 設定値の許容範囲を設定する
- ▶ 実測値が目標値 / 設定値から逸脱した場合はGMPに従って処理



# 目標値 / 設定値－2

- ▶ 当該パラメータがパラメトリックリリースとして利用するために設定される場合(ICH-Q6Aに規定されている無菌試験に代えて滅菌パラメータによる出荷判定を行う場合に限る。)
- ▶ 品質に重大な影響を与えるパラメータの場合
  - 許容範囲を承認申請書に明示
  - 当該ロットの製造が承認書の記載に照らして妥当であったか等の当該ロットの製造に対する承認書への製造方法の適合性の評価に用いる。



# 軽微変更対象事項の考え (化学薬品原薬)

- ▶ 製造工程パラメータ等の量的な変化… 軽微変更
  - 変更の範囲が限定的であれば、製品の変化の範囲を予測可能
  - 既存の方法で品質の適切な評価が可能
  - 確認試験、不純物プロファイル  
物理的性質(結晶多形、粒子径等)
- ▶ 製造工程の質的な変化… 一変
  - 品質の重大な変化をもたらす可能性
  - 行政によるダブルチェック

# 一変承認申請対象の例

- ▶ 反応工程(出発物質、中間体)の変更
- ▶ 最終中間体以降における工程操作の概略\*と用いる原材料等の変更
- ▶ 重要工程である場合には、工程操作の概略と用いる原材料等の変更
- ▶ 原薬の出荷試験の一部として重要中間体又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- ▶ 無菌原薬の製造に係わるパラメータ等

# 一変承認対象事項の考え方 (化学薬品製剤)

- ▶ Double checkが必要な事項
- ▶ 承認申請時の製造工程評価に用いた方法では評価できない可能性がある場合。
- ▶ 例えば、同じ湿式造粒であっても、高速攪拌造粒と流動層造粒ではメカニズムが異なり、均一性、溶出性、安定性に影響が出る可能性が高い
  - 一次容器の材料変更は製品の保護機能(安定性)あるいは包装材料からの相互作用(溶出など)で安全性、安定性に影響を与える可能性が高い

# 一変承認申請対象-1

- ▶ 重要工程の操作原理およびその工程の品質終点基準としての工程管理基準の変更
- ▶ 1次包装材料の材料種(ただし内服固形製剤一次包装の変更の一部は届け)
- ▶ 製品の出荷試験の一部として中間製品又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- ▶ 原材料の品質及び管理方法の内、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項の変更

## 一変承認申請対象-2

- ▶ 重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更、無菌製造に関わる事項など
- ▶ 細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更(ただし、除去膜等の粒子径の改善については、十分にバリデートされている場合は、軽微変更届出による変更も可とする。)

# 一般用医薬品（新有効成分含有を除く）の 製剤の承認申請の製造方法欄の記載

（改正薬事法移行期における当分の間の処置）

- ▶ 原薬に関する事項並びに原薬及び製剤の製造場所に関する事項を記載
  - 注：成分、分量、本質、貯蔵方法及び有効期間、規格及び試験方法等は従来通り
- ▶ 製造場所：下記に従う
  - 原薬：別添1の記載要領の1
  - 製剤：別添2の記載要領の1.
- ▶ 製造方法
  - 従来通り

# 承認書記載整備の届出等

- ▶ 既承認品目に関しては、承認ごとに製造販売承認に求められる承認書記載事項に適合するよう、承認書記載事項の整備に係る届出を提出する。
  - 承認申請書の製造方法に係わる記載に倣う。
- ▶ 現在実施されている製造工程、規格及び試験方法を記載する。従前の製品標準書に規定されている内容を逸脱した記載は行わないこと。
- ▶ 日本薬局方収載品目とそれ以外についての区別は行わない。

# 日局品等の新制度導入に向けての タイムフレーム

## ▶ 当該医薬品の特徴

- 用途・薬理作用・実績

## ▶ 記載の程度

- 製造場所
- 製造方法(原理・製造パラメータ)



# 承認書の機能

## 従来の承認書

- ▶ 規制当局との合意事項の記載
- ▶ 製品の適格性(出荷の適否の)判定の基準
  - 規格

## 改正薬事法における承認書

- ▶ 規制当局との合意事項の記載
- ▶ 製品の適格性(出荷の適否の)判定の基準
  - 規格
  - 製造方法
- ▶ 製造工程管理の基準
  - 製品標準書、標準操作手順書の適格性の判定基準
- ▶ 重要な変更管理の記録<sup>28</sup>