

平成17年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

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の開発・検証に関する研究

(H17-医薬-042)

総合研究報告書

主任研究者：青柳 伸男

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総合研究報告書

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の開発・検証に関する
研究

主任研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長

研究要旨 医薬品、医療機器の特性が多様化し、国際化が進展している今日、製品の品質保証に果たす GMP/QMS 査察の役割は増大している。本研究は、合理的な GMP/QMS 監査手法を構築することを目的として行った。医薬品に関しては、我が国の監査活動の実態、諸外国における監査手法等の情報の収集を行い、GMP 査察ガイドライン案を作成した。そして、査察方針を定め、構造設備、製造管理等の 6 つのシステムについて評価基準を設定し、書面査察を併用する等、効率的、効果的な GMP 査察手法を構築した。更に、システムを再分類し、調査用チェックリスト作成し、その活用を提案した。これにより、GMP 査察を効率的、効果的に進めることが出来ると考える。また、徐放性製剤の製法変更に対する生物学的同等性確認法 (案)、含量均一性等のスキップ試験実施法を作成した。これらは変更管理、品質試験の効率化に寄与するものである。

医療機器に関しては、ISO/IEC ガイドの要求事項、医療機器規制国際整合化会議 (GHTF) 文書「法的監査指針」等の調査を行い、改正薬事法に対応でき、国際規格等にも整合しうる GMP 適合性調査ガイドライン (第一次案) の作成を行った。さらに、QMS 調査の要求事項等を明確化し、QMS 調査ガイダンス案を作成した。これらガイダンスは、調査の標準化、公平・公正で効率的な QMS 調査を可能とする。

分担研究者

榎山行雄	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第三室長
鳥井賢治	日本医療機器産業連合会 企画部長

されていることを確認することにある。それにより、供給される製品から国民が診断と治療上での利益を獲得することを保証し、また、GMP/QMS 査察を通じて、製造 (販売) 業者を指導することで、製品の品質確保に努める。更には、海外で製造される輸入製品に対しても品質保証を要求する上で、国際調和に基づいた手法による GMP/QMS 査察が推奨される。製品の製造技術や品目の特性が多様化し、製造拠点もグローバル化してきている今日、多数の施設、多様な品目に対し、技術的根拠を十分に踏まえた効果的、効率的な監査活動の構築が求められてきている。また、薬事法改正により、承認前の GMP/QMS 監査が承認 (認証) 要件となり、GMP/QMS 査察の役割は飛躍的に増大してきている。

本研究では、製造所や製造工程に対する

A. 研究目的

医薬品及び医療機器は、品質が十分確保されていることが必須であり、製造現場では品質を確保するために必要な製造管理・品質管理システム (GMP/QMS) の構築が薬事法において法的に求められている。

GMP/QMS 査察は、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し、さらに、恒常的な製造ができる構造設備・ソフトウェアを備えていることを確認すると同時に、リスクマネジメントの観点から品質マネジメントが整備

監査のあり方について、リスクマネジメントの基本的考え方をベースにしながら検討するとともに、詳細にはリスク要因の種類・程度に応じた監査手法を探求し、その合理性・有効性を検証する。テーマとしては、(1) 製造所の製造管理・品質管理システム (GMP/QMS) 全般に対する監査活動 (study audit/onsite audit, frequency, type, follow-up 等) のあり方と合理的な手法開発・検証、(2) 承認前監査及び承認後監査のあり方、(3) 製法等の変更の場合の品質システムのあり方と監査手法に取り組む。なお、医薬品と医療機器では、製品の特性、リスクマネジメントの具体的手法に相違があるため、これらの特性等の違いを踏まえて手法の検討を行う。

医薬品の GMP 査察手法に関しては、効率的で且つ平等な査察が必要であると考え、医薬品の GMP 監査手法のガイドラインの作成について検討を行った。次いで、GMP 査察方針に基づき、システム査察制度の実施手法と書面査察基準手法について検討した。更に、GMP システム査察制度適用、システム群分類、構成各システムの定義と査察に関わるチェックリストの作成と活用について検討を行った。一方、製法の変更管理に関し、徐放性製剤の製法変更に対する生物学的同等性試験ガイドライン案の作成について検討を行った。また、効率的な品質保証を目指し、含量均一性試験等のスキップ試験実施法を検討した。

医療機器に関しては、グローバルに通用する QMS 監査手法の指針案の作成を目指して、QMS 要求事項の整理、諸外国及び国際的な規格・基準を調査し、GMP 適合性調査ガイドライン (第一次案) の作成を行った。更に、全調査権者に対して共通的な調査手法を明確化し、被調査者の理解を促がし、公平・公正で効率的な調査が行えるよう QMS 調査ガイダンスの作成について検討した。

B. 研究方法

1. 医薬品の GMP 査察 遵守要件として

の日本の薬事法及び厚生労働省令に加え、リスクマネジメントの必要性を研究し、規制管轄当局の担当者による GMP 査察ガイドラインを検討した。更に、薬事法、省令及びリスクマネジメントの観点から、GMP システム査察制度と評価基準及び製造所格付け、書面査察基準手法を検討を行うと共に、システム群分類、各システムの定義、査察チェックリストについて検討した。

一方、変更管理に関し、米国 FDA のガイドライン等を参考に、我が国における徐放性製剤の製法変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて検討を行った。また、含量均一性試験等のスキップ試験実施手順について検討した。

2. 医療機器の QMS 査察 医療機器の品質マネジメントシステム審査経験者を加え、改正薬事法の下での QMS 調査の位置づけ、要求事項の調査、医療機器のクラス分類と品目数調査、国内外の主要規格、要求事項を調査し、GMP 適合性調査ガイドライン (第一次案) の検討を行った。そして、QMS 要求事項と ISO13485:2003 との要求事項の比較、関連通知等の内容調査を行い、国際規格等にも整合した QMS 調査ガイダンスの作成を行った。また、他の調査権者の調査結果の活用提案についての研究も行った。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

1. 医薬品の GMP 査察

A. GMP 査察手法 医薬品のライセンサーは製造販売業者であるが、規制管轄当局が実施する GMP 査察は製造所を基本的に査察対象とする。これを踏まえ、1. 医薬品、医療機器及び医薬部外品の GMP 査察方針、2. GMP 査察のシステム化制度と査察手法、3. 規制管轄当局が実施する GMP 査察の分類と査察プログラムから構成される GMP 査察ガイドライン案を作成した。次いで、GMP 査察のシステム制度に関して検討を行い、共通である普遍システム (品

質、構造設備、保管、包装・表示、試験室管理)と査察対象品目又は製造所によって特有である特有システム(製造:一般・無菌・生物由来・放射性医薬品など)に大別し、6つの細目に分類した。

以上により、それぞれに対する査察目的、法的要件に対する査察対象、企業の自主努力である確認対象を明確にした。また、各対象に対する評価・指導基準を5段階(レベルI~V)とし、更に査察・確認結果に基づき、システムごとに評価ランク(評価ランクa~d)を導入した。その上で、製造所を総合評価(総合評価A~D)し、格付けを行った。また、GMPシステム査察への移行手順については以下のように提案した。

1) 製造業許可更新までに、全製造所に対して査察を行い、製造所の各システムの評価及び製造所の総合評価(以下、格付け)を行う。

2) 格付けが完了した製造所に対しては、システム制度査察手法に基づいた査察を行う。格付けが行われていない場合には従来の手法によるGMP査察を行う。

GMPシステム査察手法は、既承認医薬品のGMP適合性再調査及び承認前査察に分けることとした。

また、システム査察制度の構成システムについて、“管理監督”、“原料資材製品保管等保管”、“包装表示”、“試験検査”の4システムは普遍サブシステム群とし、全製造所への適用対象とすることとし、それぞれのシステムの定義を提案した。そして、システム査察制度で提案した6システムを大項目とし、査察対象構成要素を中項目とし、運用上での査察事項を小項目として構成したチェックリスト案を作成した。優先順位はチェックリストで明確にし、小項目については、査察事項の根拠をチェックリストに記載した。小項目毎に評価欄を設け、指導事項を記載する欄をチェックリストに設けた。

システム査察の実施を前提とした場合、システム制度における相応のGMP適合性評価が確立した製造所は書面調査の対象

となりえる、という考え方を基本とし、1. 既承認医薬品のGMP適合性再調査、2. 既承認医薬品の製造品目追加時のGMP適合性調査、3. 医薬品承認前査察時のGMP適合性調査に対する書面調査適用基準と調査手順の設定を行なった。

一方で、提案するシステム査察の普及とそれに基づく製造所の評価(格付け)の確立には相応の期間を要すると思われることから、システム査察に先行して、過去における査察機関の判断により、これら書面調査基準を試行的に適用することも有益であるとの結論に至った。

また、これらの書面調査基準が想定する以外にも、例えば製造方法の一部変更に伴うGMP査察等が生じるが、このような場合には、査察の目的等に応じて、ここに提案する基準を準用して支障ないものと考えた。

B. 変更管理 米国FDAのSUPAC-MRを参考に、製法の変更水準を3段階に分けた徐放性製剤の製法変更のガイドライン案の作成を行った。放出制御に関係している添加剤を変更した場合は、要求される同等性試験を厳しくすることとした。溶出試験の条件は少なくすることとした。また、ガイドラインの適切な運用を図るため、Q&A案を作成した。一方、含量均一性試験をスキップ試験とするための条件等について検討を行い、顆粒の粒度別含量の検査が必要であること、質量偏差試験を代替試験として用いるには有効成分濃度の標準偏差が2%以下であること等を示した。また、製剤の確認試験をスキップ試験とするには特異性の高い試験法が適用されていることが必要等を示し、スキップ試験実施手順案を作成した。

2. 医療機器のQMS調査

QMSの調査主体は医療機器のクラス分類等により異なること、また、調査主体間で要求事項の整合が図られていないこと、調査の種類により法的な要求事項が明確になっていない事項もある。そこで、改正薬事法による医療機器製造販売承認(認証)前後でのQMS調査の要求事項の整理、

第三者認証制度の登録認証機関の適合要件となっている国際標準化機構 (ISO)/ 国際電気標準会議 (IEC) Guide 62, 65 の要求事項調査、医療機器規制国際整合化会議 (GHTF) 文書「法的監査指針」を中心に調査し、QMS 査察ガイドラインに盛り込むべき要求事項の集約を行った。QMS 適合性調査は、製造所に対して、品目ごとの QMS 基準への適合が求められることが明確になったが、改正薬事法により製造の委託が可能となったことから一つの申請について QMS 適合性調査申請は複数の調査権者が行うなど手続きが明確になった。適合性調査は製造販売承認 (認証) 申請時、一部変更承認 (認証) 申請時、5年ごとの更新時に行うことになり、調査が複雑になる。医療機器のクラス分類に応じて調査権者が異なることになる。

これらの調査研究に基づき QMS 調査ガイドライン案を作成した。本案は、①QMS 調査の法的要求事項及び申請手続き、②適合性調査権者ごとの調査範囲、③QMS 調査のあり方として初回、2回目以降の調査、5年ごとの定期調査、立入検査等のあり方、④QMS 調査の方法として調査の内容、頻度、手法及び期間の決定に当たって考慮すべき事項、⑤QMS 調査に係るサブシステムのあり方、⑥調査資料及び QMS 調査申請時の添付資料、⑦QMS 調査手順について明確化し、⑧他の調査権者等の調査結果の活用を提案した。また、引用文献を各項目ごとに二重線枠で記載し、利用し易いようにした。

D. 考察

医薬品及び医療機器は、製品の品質確保が必須である。このため、製造現場では品質確保に必要な製造管理・品質管理システム (GMP/QMS) の構築が法的に求められている。国、地方自治体等はこの製造現場のシステムについて法基準への適合状況を監査・評価する役割を担ってきおり、監査機能が医薬品・医療機器の品質保証体制の構築・維持に与える影響は極めて大きい。近年、製品の製造技術や品目の特性が

多様化し、製造拠点もグローバル化する中、監査活動を適切で有効なものとするためには、技術的根拠を踏まえ、効率的で合理的なアプローチを構築する必要がある。本研究では、リスクマネジメントの考え方をベースに、リスク要因の種類・程度に応じた監査手法を探索し、その合理性・有効性を検証する。

医薬品に関しては、ICH 国際調和並びに販売承認制度の導入などにより、GMP 査察レベルも高度・専門化することは必須で、我が国においても適切な GMP 査察方針を構築する必要がある。特に、諸外国の GMP では、品質に対する経営者責任及び品質保証システムが重視されており、我が国の GMP にもこれらの概念を導入し、効率的かつ合理的な査察手法を策定する必要がある。これらの状況を踏まえ、製品の品質保証が GMP の本質であるとの考えに基づいて GMP 査察ガイドライン案を作成した。本ガイドライン案は、海外の情報を参考にしていることで、GMP 査察の国際調和にも適用できるものである。

また、GMP 基準に適合した医薬品製造所では、進歩する科学技術や新たな概念等により、その GMP のレベルは向上されていくべきものと考えられる。以上のことから、製造業者に対する査察事項として、GMP への遵守状況 (行政査察項目) 以外に、高度な品質マネジメントの実施状況も確認することを提案した。更に、改正薬事法においては、GMP 適合性の定期的な再調査に関する規定が設けられるが、効率化と適正化に資するために研究成果のセクションの提案を行った。この中で、格付のレベルの低い製造所については、リスクマネジメントの観点から、軽微変更に対して少なくとも書面査察を行なうべきであると提案した。

GMP システム査察制度の導入には、大きく分けて二つの目的がある。第一の目的は、医薬品の品質保証を徹底することを本質とする管理監督システム (品質システムマネジメント) の導入促進と運用である。既に、管理監督システムの構成要素である文書

管理、教育訓練、変更管理等は厚生労働省令第169号で要求されているが、製造所のシステムとして設定し運用することで、管理監督の活動状況が把握し易くなり、不良品の製造供給を回避することを体系だてて管理監督できると考える。第二の目的はGMP適合性調査の効率化である。医薬品の品目ごとの製造販売承認審査においては、品目ごとのGMP査察が頻繁に実施されることとなる。このためGMPの本質の遂行の観点からGMPシステム査察採用が有効かつ効率的であると考え。本研究で提案したサブシステムの分類は、査察側と被査察側で製造所の適用サブシステム、査察対象を相互に理解、確認し、必要な改善内容を共有でき、効率的にGMP査察を進めることが出来ると考える。

一方、変更管理に関し、徐放性製剤の製法変更に対する生物学的同等性試験ガイドライン案を作成した。本ガイドライン案は、改正薬事法の下で増大する委託製造、製法変更において重要な役割を果たすと思われる。また、医薬品の品質保証は効率的、効果的に行うことが必要で、監査もそれに対応するものでなければならない。そこで、含量均一性試験、製剤の確認試験についてスキップ試験実施手順を作成した。本手順はGMP事例集へ収載されることとなったが、品質試験の効率化に寄与すると思われる。

医療機器に関しては、改正薬事法の下では、品目ごとのQMS調査であること、医療機器のクラスに応じて調査権者が異なるため製造所に対して頻繁にQMS適合性調査が行われることになる。また、一部変更承認（認証）においてQMSに影響がない変更が多く、運用の明確化、5年ごとの定期調査においても製造業の業許可更新時に併せて行うことが効率的であるが、製造販売業者と製造業者間の連携等多くの課題がある。このような状況の下では、調査主体間で、要求事項が一部異ったり、要求事項に不整合を生じる可能性がある。本研究では、我が国と欧米では規制内容が異なることを踏まえ、国際的な規格・指針等

の内容を考慮しつつQMS調査手法の指針を提案した。本研究で重要なことは、複数の調査権者が実施するQMS調査手法の共通的なガイドライン作成であり、調査の視点を標準化すると同時に、被調査者にとってもQMS遵守の要点の理解を促すことができるものでなければならない。

今回の改正薬事法では、QMSの調査権者が医療機器のクラスに応じて総合機構及び都道府県と登録認証機関となるが、行政通知は、総合機構及び都道府県の調査に適用されるもので、登録認証機関においては、登録要件であるISO/IECガイド62、65に従って行われることになる。製造所は、同じ要求事項でありながら製造品目によって複数の調査権者のQMS調査を受けることになる。本研究において提案したQMS調査ガイドラインは、改正薬事法要求事項及び国際規格等に基づいた全調査権者に共通的なガイドラインを提供するものであり、調査の標準化、公平・公正で効率的なQMS調査が行えることになる。また、医療機器製造所におけるQMSは、製造所全体に構築されるものであるが、改正薬事法では、品目ごとのQMS適合を求めており、本研究では、製造所全体でQMSが構築されていることの確認があって、品目ごとのQMS調査が成り立つことを提案した。

E. 結論

- 医薬品のGMP査察手法に関しては、手法を明文化し、被監査者の理解を促がし、効率的でかつ平等な査察が必要とされる。そこで、我が国の監査活動の現状、諸外国の監査手法等の情報を調査し、監査ポリシーを遂行する上での必要事項（監査の分類、手法、特性等）を明確にし、医薬品のGMP査察ガイドライン案を作成した。また、品質、構造設備、製造管理等の6つのシステムについて、評価基準を設定し、製造所毎の格付けに応じた書面査察等、効率、効果的なGMP査察手法を構築した。更に、システムを再分類し、GMP

査察対象を提案すると共に、調査用チェックリスト作成し、その活用を提案した。本研究で構築されたシステム査察の導入により、査察側・被査察側とも必要な改善内容を共有でき、効率的に GMP 査察を進めることが出来ると考える。これら研究成果は、国際水準の合理的な GMP 査察を促進し、企業に品質保証の組織整備を促すものと思われる。

一方、変更管理に関し、徐放性製剤の製法変更に対する生物学的同等性試験ガイドライン案を作成した。本ガイドラインは、改正薬事法の下で増大する委託製造、製法の変更管理において重要な役割を果たすと思われる。また、含量均一性等に影響を及ぼす製造工程因子の検討を行い、必要チェック項目を定めたスキップ試験実施手順を作成した。本手順は最新の GMP 事例集に収載されることとなったが、品質保証の効率化に寄与すると思われる。

医療機器は、製品の特性がより多岐にわたり、工程管理技術も多様であるため、製品分野ごとに重要工程管理のプロファイルを策定することが重要となる。薬事法改正により、医療機器の製造所の QMS 調査主体は、国、総合機構、都道府県、登録認証機関となるため、調査手法の共通的なガイドライン作成は必須である。そこで、FDA における QSIT、GHTF における「法的監査指針」及び「査察戦略ガイドライン」などの調査を行い、改正薬事法に係る要求事項に照らし合わせて法的監査の方法等を盛り込んだ

「GMP 適合性調査ガイドライン (第一次案)」を作成した。さらに、本ガイドラインをベースに、全調査権者に対して共通的な調査手法を明確化し、被調査者の理解を促し、公平・公正で効率的な調査が行える QMS 調査ガイドライン案を作成した。本ガイドラインは、調査権者及び被調査者が相互理解し、

高品質の製品の製造・供給を恒常的に実行するための有用なツールになるものとする。

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 稲津邦平 「管理者のための医薬品 GMP 教育訓練」 日本能率協会 平成 17 年 4 月 21 日
- 2) 檜山行雄 「委受託における品質管理について」 東薬工会員セミナー平成 17 年 12 月 14 日
- 3) 稲津邦平 管理者のための医薬品 GMP 教育訓練 日本能率協会 平成 18 年 2 月 3 日
- 4) 伊井義則 「GMP 査察方針・手法の研究 (厚生労働科学研究) について」 第 19 回インターフェックスジャパン 平成 18 年 5 月 19 日
- 5) 鈴木和夫、医療機器 製造所の GMP 調査の概要、第 18 回医療機器 GMP 講習会、日本医療機器関係団体協議会主催、2004 年 10 月 20 日、2004 年 10 月 25 日、

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし