

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エンス総合研究事業）
総合研究報告書技術の進展等に対応した医薬品医療機器等の製造所の効率的監査手法の
あり方等に関する研究

研究代表者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

研究要旨

製造技術の進歩、薬事法の改正に伴い、承認審査制度、製造管理及び品質管理に係る制度を取り巻く環境の変化が著しく、医薬品、医療機器等の品質確保のためには、業務体系及び構造設備を背景に妥当性の確認された製造工程において品質管理を積み上げる一連の規範（GMP）によることが、最終製品の全数試験検査よりも信頼性が高く、かつ高度な器具器械のように完成後は分解できないものにも有効であるとされ、薬事法に導入されている。改正薬事法に伴い、平成17年4月に施行されたGMP省令においては、国際調和等の観点か本研究では、製造技術等の進歩に即応した、製造所に対する承認前そして承認後の監査のあり方についてリスクマネジメント等の考え方を踏まえつつ効率的なかつ有効性の高い監査手法の確立を目指し、その有効性を検証するものである。

改正薬事法下における効率的なGMP監査手法のあり方に関わる研究においては、まずGMP査察運用のためのチェックリストの有用性を明らかにすることを目的として、GMP査察における模擬的使用を依頼し、さらにシステム査察制度の目的である効率化を推進するため、GMP査察時に“実際の調査対象は何か”に視点を置き、新たなGMP査察メモを作成した。さらに、研究の情報整理を行い、リスク評価に基づいたシステム査察の考え方やその実施方法、また、査察実施後の報告書の作成及び次回査察時のポイントの記載などを体系化した「システム査察実施シナリオ」について検討した。検討を進めるにあたり、都道府県および医薬品医療機器総合機構の調査担当者と構成されるGMP/QMS調査・監視指導整合性検討会と連携して研究を行い、その成果を「システム査察実施シナリオ」として纏めた。

改正薬事法下における効率的なQMS監査手法のあり方に関しては、GHTF/SG4により開発されている医療機器の法的監査に関する指針文書（第1部 一般要求事項、第2部 法的監査戦略、第3部 法的監査報告）の翻訳を行い、内容に関して、現状通知として出されているQMS調査要領との比較検討を行った。あわせてGHTF/SG4文書の法的監査戦略における滅菌プロセスの監査に関する基礎検討を行った。GHTF/SG4にて開発されている医療機器の法的監査に関する指針文書は、本研究で作成したQMS調査のガイダンス文書の方向性と合致し、ガイダンスとして活用できることが確認された。また、滅菌プロセスの監査に関して、本GHTF文書の内容が国内のQMS調査でも適していることが確認された。さらに、QMSの監査に関する監査主体及び監査員の資質の確保、監査手順の確立、監査報告書の共通化による監査レベルの向上とレベルの平準化に関して検討を行った。具体的な監査主体及び監査員の資質の確保に関しての提言書、QMS監査技術文書（J-QSIT）として詳細なQMS監査の手法・手順、QMS監査報告書の提案書を纏めた。

後発医薬品の品質確保におけるGMPの役割に関する研究では、後発医薬品の同等性の確保では、オレンジブック収載以後の後発医薬品の品質確保のために、GMP上、他の医薬品とは異なる着眼点が必要と考えられる。後発医薬品の品質の現状を踏まえながら、そのあり方を模索し、スケールアップ、ロット変更を経て、維持されにくい場合のあることが示され、変更管理時等には詳細な溶出性の検討が望ましいことを示唆した。

経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究では、厚生労働科学研究 医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質の確保のあり方に関する研究（平成13年～16年）において作成された経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン（案）及びQ&A（案）について、薬事法改正及びICHガイドラインQ8, Q9, Q10等によるレギュレーションの状況変化を踏まえて改訂を行い、それぞれの改訂案を作成した。

分担研究者

檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所

浅井英規 日本医療機器産業連合会

A. 研究目的

医薬品・医療機器等は、その品質が十分確保され、使用する国民にとって安全を確保しつつ有効性をもたらすことが必須である。医薬品、医療機器等の製造において品質を確保するためには、妥当性の確認された製造工程において品質管理を積み上げる一連の規範（GMP）によることが、最終製品の全数試験検査よりも信頼性が高く、かつ高度な器具器械のように完成後は分解できないものにも有効であるとされ、早くから薬事法において導入されてきた。

医薬品の品質保証を産官で達成するためには、適切な GMP 査察の遂行は必要であり、GMP 査察はリスク管理手法を含め実施することが必要である。リスク管理手法を含めた GMP 査察は、製造業者・製造販売業者が自ら構築し、運用しているシステムを調査対象として GMP 査察を遂行することで達成できると考える。

改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究

GMP 査察のシステム制度導入に係わる査察チェックリスト及びチェックリストに基づく査察メモの作成を試みてきてきた。チェックリストは GMP 運用システムに組み込むべく省令要求事項（承認要件）及び推奨事項とその根拠を提示し、現存する GMP 運用体系の再整理を促すこと、及び適合性調査実施者の査察根拠の確認を促すことを目的として作成した。さらに、査察メモをシステム査察を効率的に実施するための道具（Tool）として、メモの最終案の提案に加え、“システム査察導入の課題”と“従来の査察からの相違点と海外事例を参考に、システム査察実施の提案”を検討した。システム査察に関しては、リスク評価に基づくシステム査察の体系化に向け、考え方や実施方法、実施後の報告書の作成及び次回査察時のポイントの記載等について取りまとめ

たシステム査察実施シナリオについて検討した。

改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関する研究では、リスクマネジメントに基づき、製剤技術、製造技術等の進歩に対応可能な、製造所に対する承認前監査、承認後監査のあり方について検討するとともに、構築した監査手法の有用性を検証することとし、諸外国との相互認証を踏まえた、システム監査等製造所全体の監査、特定の品目に特化した監査、書面監査を組み合わせた総合的監査手法体系の構築、薬事法改正に伴って導入された承認前監査のあり方と合理的な監査手法の開発及び検証、システム監査手法の具体的な例示及び検証、製造方法等の変更に対する効率的監査手法の開発及び検証に取り組んだ。

後発医薬品の品質確保における GMP の役割では、平成 10 年から開始された、医療用医薬品の品質再評価事業では、すべての医薬品を対象として、平成 7 年以前に承認され溶出試験規格の設定されていなかったものについて、溶出試験規格を設定すること、後発医薬品に関しては、先発薬品との、溶出性プロファイルの類似性を基に、生物学的同等性を担保可能であるとして、その評価終了の経過を、医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）に記載してきた。これらの、オレンジブック記載以後の後発医薬品の品質確保のために、GMP 上、他の医薬品とは異なる着眼点が必要と考えられる。後発医薬品の品質の現状を踏まえながら、そのあり方を模索した。

経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究では、平成 16 年に「経口固形製剤（通常製剤及び腸溶製剤）の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン（案）」、「経口固形製剤（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（案）」及びそれらの Q&A（案）が作成されて以来、薬事行政を取り巻く環境が大きく変わった。薬事法改正（平成 17 年 4 月施行）により、承認書に具体的な製法が記載されるようになり、また、GMP 適合が承認要件となった。さらには、医薬品の製法に関係

する ICH ガイドライン、ICH Q8（製剤開発に関するガイドライン）及び ICH Q9（品質リスクマネジメントに関するガイドライン）が平成 18 年 9 月に厚生労働省医薬食品局から通知され、ICH Q10（医薬品品質システム）の策定プロセスが平成 20 年 6 月にステップ 4 に至っている。このような医薬品の製法に関わるレギュレーションの状況変化を踏まえて製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン案及び Q&A 案の改訂を試みた。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

特になし。

B-1. 正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関する研究では、平成 17 年度作成のチェックリストは、GMP 査察項目の根拠としての規制（省令・通知等）及びその他関連する推奨事項の漏れをなくすことを目的に作成した。GMP 査察チェックリストを用いて記載されている“小項目”の全てを GMP 査察することは効率的ではないとの意見が多くあることから、実際の GMP 査察で確認する“調査対象”に視点をあて、6 サブシステム中項目毎の小項目につき、互いに類似した内容を分類することを検討した。次に、“調査対象”に基づいて分類した項目を査察実施時の“調査項目”とした。即ち“調査項目”にはチェックリストの複数小項目を含むことになることを意図した。

また、GMP 査察において、システム査察の導入が進まない状況について、その問題点や課題を整理し、海外事例（FDA）を収集、比較検討し、システム査察実施シナリオの作成を試みた。システム査察実施シナリオは、事前準備（リスクアセスメント利用）→査察スケジュール（事前資料、査察メモ等を用いての重点項目の整理）→査察→個別の指摘事項のリスト化→査察メモ等を参照したシステム毎の纏め→評価→次回の注意事項やリスクの記載（GMP 結果報告書（別紙 3）への落とし込みを含む。）など、査察の一連の業務フローを説明したものである。

B-2. 改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関する研究では、諸外国における QMS 調査の方法に関して、米国 FDA、オーストラリア TGA、欧州認証機関の QMS 監査手法に関して調査を実施し、米国 FDA の監査マニュアル等の翻訳を行い、各国の QMS 調査の現状調査を実施した。

現状通知として出されている QMS 調査要領との比較検討を行い GHTF/SG 4 文書の有用性を確認した。

QMS 適合性監査に関して、これまでの監査手法の研究結果として翻訳及び監査を行い、有用性を検討してきた医療機器規制国際整合化会議第 4 研究班（GHTF/SG4）にて開発されている医療機器の法的監査に関する指針文書（第 1 部 一般要求事項、第 2 部 法的監査戦略、第 3 部 法的監査報告）及び米国 FDA の監査指針文書を元にして、QMS の監査に関してその監査主体及び監査の内容に必要な要件に関して、具体的な提言内容の検討を行った。特に、効果的な監査の要点と QMS の監査に関する監査主体及び監査員の資質の確保、監査手順の確立、監査報告書の共通化による監査レベルの向上とレベルの平準化に関して検討を行った。また、実際に利用することとなる医薬品医療機器総合機構、都道府県、登録認証機関の 3 つの QMS 監査主体の監査担当者の参加を得て具体的な監査主体及び監査員の資質の確保に関する検討、QMS 監査技術文書として詳細な QMS 監査の手法・手順、QMS 監査報告書に関する検討を実施し具体性を持たせた提案の検討を行った。

B-3. 後発医薬品の品質確保における GMP の役割

先発医薬品、後発医薬品の経口固形製剤の溶出試験を、4 液性で実施し、オレンジブックに記載されている溶出プロファイルの例を参考に、溶出の類似性の担保が適切に維持されているか検討した。

溶出試験は、医療用医薬品品質情報集（オレン

ジブック)に規定された試験法に従い、溶出試験器は、品質再評価事業の公的溶出試験案の妥当性検証時に使用した大日本精機製 RT-3 を用いた。

B-4. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究

前ガイドライン案の策定経過、改訂に向けた今後の方向性と解決すべき課題について討議し、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針(案)」(以後、指針案1)及びQ&A(案)(以後、Q&A案1)を作成した。

C. 研究結果

C-1. 正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関する研究

1) GMP 査察時の実際の調査対象を基準としたチェックリストの“小項目”の分類

平成17年度の研究で提案したチェックリストの構成を表1のとおり整理した。この中で、“小項目”は、関連規制及びその他関連する要求事項(推奨事項含む)の漏れをなくすように作成したもので、表現方法は違うが互いに類似した“小項目”内容(要求事項)の重複がある。

表1 平成17年度のチェックリストの構成

大項目	中項目	小項目
GMP システム査察制度で提案した6サブシステム	各サブシステムが包括しなければならない項目	実際の GMP 適合性調査での調査事項

実際の GMP 査察での調査事項に基づき、表1の“小項目”で互いに類似した内容(要求事項)をグルーピングした。チェックリストの小項目から、本研究での GMP 査察対象項目への検討のプロセスを表2に示す。本研究では表2に示したプロセスにより設定した GMP 査察対象項目に基づき、実際の GMP 査察用として、GMP 査察メモを提案した。

表2 GMP 査察対象項目とチェックリストの小項目との関係

査察対象項目 ←	分類 ←	小項目 ←
実際に GMP 適合性調査で確認する“調査項目”を明確にする	互いに類似した内容(要求事項)を分類し纏める	実際の GMP 適合性調査での調査事項

※6 サブシステムの中項目ごとにまとめる。

※大項目と中項目記載内容は変更しない。

1-2) GMP 査察メモ

本研究結果として、まず「管理監督システム(品質システム)」につき検討・作成を行い、グルーピング手法を用いて作成した GMP 査察メモには、根拠条項に基づいて作成したチェックリストの小項目との関連を纏め、GMP 適合性調査で確認する“調査項目”を明確にした。その内容の確認を容易にするため、調査項目毎に、関連するチェックリストの小項目番号を記載した。GMP 査察メモには、調査上で確認すべき重要な“確認文書”についても記載した。

欄外には、GMP 査察で確認すべき特記事項があると判断した調査項目については、特記事項の内容を注釈として記載し、GMP 査察の整合性を図った。

1-3) システム査察導入への課題と提案

海外事例調査では、FDA 査察管理部門 (Office of Compliance、人員約130名) を訪問し、ルーチン GMP 査察、承認前 GMP 査察、リスクマネジメントに基づく査察計画についての概略情報(添付資料1、2、3)を得た。

ルーチン(Surveillance)GMP 査察においては、適合を“システム”により査察を行う。システム査察は、GMP 規制からの要件を自然な整理・グループわけをする利点があり、製造所へ対するアクションの基礎となる。実際の査察は品目を選んだ上で行われ、品目の選択は事業所の担当査察官に依るが、高度技術を用いた複雑な品目か、無菌製剤

など製造工程におけるリスクの高いものが選ばれる傾向が強い。

承認前 GMP 査察 (PAI) は品目の承認は GMP の遵守が適切であることが確認できたときのみ与えられるとの米国薬事法の規定に基づく。PAI における査察担当の役割は GMP 遵守の確認、申請データの確認、承認に影響を与えかねないその他の情報の報告である。PAI の必要性は、当該事業所の最新の状況・GMP 遵守の成績などに基づいて弾力的に決められる。PAI もシステム査察であり、品目を通じ査察を実施するが結果はシステムの評価に帰結させる。

Gregg Claycamp 氏の『リスクマネジメントに基づく査察業務計画』について (添付資料 3) の説明では、査察の実施先はリスクスコアの高い順に選定され、事業所のリスク要因には、Facility, Outdated Information, Product, Process の 4 つを採用し、点数化する。点数の高い順に、必ず査察を実施する製造所 (Tier 1) を CDER が選択し査察担当部署 (ORA) に実施を指示する。それに続くリスクが相対的に低いとされた事業所 (Tier 2) への実施は査察担当部署に判断を任せる。製造所に割り付けた点数に対し査察結果を定期的に照査することにより査察の実効性を評価するとともに、リスクアセスメント手法を、業務体系の改善に役立てている。

そこで、現在行われている、①薬事法 (第 14 条第 1 項及び第 6 項) と GMP 省令第 3 条、②GMP 等運用通知、薬食監麻発第 0330001 号 (H17 年 3 月 30 日)、③GMP 等調査要領、薬食監麻発第 1130002 号 (H17 年 11 月 30 日)、④システム査察、⑤海外事例を比較検討した (添付資料 4)。

最後に、査察担当者への調査結果をもとに、地方庁 (GMP 査察権者) からの問題点をまとめた。問題解決のためには、全国の GMP 査察内容の統合化を図る観点から、システム査察の評価基準の明確化および実施へ向けてのガイドが求められているため、システム査察に関する解説の作成や通知発出が必要と考えられた。

C-2. 改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関する研究

1. 各国の QMS 調査の現状

本研究では、改正薬事法における QMS 適合性調査の法的要求事項及び現状の調査を実施し、また、諸外国における QMS 調査の方法に関して、米国 FDA、オーストラリア TGA、欧州認証機関の監査手法に関する調査、米国 FDA の監査マニュアル等の翻訳を行い、各国の QMS 調査の現状をまとめた。

2. GHTF/SG4 にて開発された指針文書

GHTF の動向に関して、第 4 研究班にて作成された QMS 適合性調査に関する GHTF/SG4 にて開発されている医療機器の法的監査に関する指針文書 (第 1 部 一般要求事項、第 2 部 法的監査戦略、第 3 部 法的監査報告) の翻訳を行い、内容に関して、現状通知として出されている QMS 調査要領との比較検討を行った。あわせて GHTF/SG4 文書の法的監査戦略における滅菌プロセスの監査に関する基礎検討を行った。

3. 効果的な QMS 監査に必要な要件

医療機器及び体外診断用医薬品の製造所 (製造業者) に適用される QMS 省令は、省令中でも「ISO 13485:2003 年版を踏まえたものとし一層の国際的な整合性の確保を図ること」と記載されている。国際的な整合性の確保の観点より、GHTF 文書、FDA ガイダンス等の研究の結果、効果的かつ均一な QMS 監査を実施するための課題として以下の 3 点が必須であることが明確となった。

- ・ 監査員・監査チームの力量の適正化
- ・ 監査プロセスの明確化
- ・ 監査報告書記載内容の確立

4. 個々の課題に関する検討

1) 監査員・監査チームの力量の適正化

監査員の力量は品質管理監督システム適合性評価の適切性に影響するものであり、各監査権者は適合性評価に重要な影響を与える監査員の資質を確保するため、有効な取り組みの確立及び実施が必須である。

GHTF SG4 指針パート 1 9.0 項「資源」 9.2

「監査チームの力量」に記載されているように、監査チームは、十分な力量を確保しなければならない。一方、日本国内には複数の監査権者が存在しており、諸外国と比較しても特異である。同一監査権者内においても監査の手法や質を、監査員によらず同等レベルに維持することは容易ではないが、監査の質の同等性とその維持は、特に力点を置く必要のあると考えられる。SG4 指針のこれらのセクション等は有効であり、通知等に取り入れることを提言する。これにより、監査権者の質の向上・確保を図ることができる。また、監査員の認定制度も有効であると考えられる。

その他、QMS 省令及び関係規則の理解は容易でないこと、各監査員間における知識・経験の承継は困難であることから、監査員の力量の確保のためには、教育・訓練が必須であり、監査員の「支援」及び「訓練」を行う組織・機関の検討が必要であると考えられる。

2) 監査プロセスの明確化

監査の方法に関する平準化のための監査手法の確立監査の手順・流れについては、QMS 調査要領等にて確立されているが、具体的な監査・検証手順等に関してまとめられたものが発行されていない。具体的な監査内容に関しては GHTF/SG4 指針のサブプロセス監査の要素のみが取り入れられたにとどまりさらなる改善が必要であることが確認された。特に我が国には監査権者が 47 都道府県、12 の登録認証機関、総合機構と複数の監査権者が存在するという事情から、実践に活用できる詳細な設問を含む監査手順を検討し、文書化することは有効であることが明確になった。

詳細な GHTF/SG4 文書、FDA ガイダンス等の検討の結果、GHTF/SG4 のサブシステム監査の手法と質問内容は非常に有効であるがより詳細な手順及び技術的解説がさらに必要であることが明らかになった。本研究では、このために、GHTF/SG4 指針の第 2 部のサブシステム監査方法を生かし、この詳細な内容に関しては、QMS 調査要領を基本とし ISO13485:2003 と

QMS 省令の相違点を該当する項目では明確にしつつ FDA の Quality System Inspection Technique の内容に書かれている監査ガイダンス内容の良い点を参考にして、日本版監査技術指針文書 (J-QSIT Japanese Quality System Inspection Technique) を試験的に作成した。

この J-QSIT は国内監査主体及び製造業者が実際に利用できるレベルの詳細度であることが必要であり、以下のサブシステムの個々のプロセス審査に関してその質問内容、順序、詳細内容を記載したものとして作成した。

3) 監査報告書記載内容の確立

監査報告書は QMS 監査の最終的なアウトプットであり、監査対象製造業者等にとって改善のための有効な情報を提供するものである。さらに次回以降の有効的な QMS 監査を実施し、3つの監査権者によるそれぞれの QMS 監査結果を相互に受け入れ可能とするため極めて重要なものでもあるため、必要かつ十分な情報が記載されるべきである。

今回、GHTF 文書「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムに対する法的監査指針パート 3：法的監査報告」（発行 2007 年 10 月 9 日）と薬食監麻発第 1130005 号平成 17 年 11 月 30 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「GMP/QMS 調査要領について」を比較し、その差異を明確にした上で、QMS 監査結果報告書（案）を作成した。

本案に基づき、QMS 監査報告書をさらに有効に活用することが監査の均一化さらに監査結果の相互活用を推進すると考える。

4) 参考文献・資料

- ・平成 16 年厚生労働省令第 169 号(GMP/QMS 省令)
- ・平成 17 年 3 月 30 日薬食監麻発第 0330001 号 (GMP/QMS 施行について)
- ・平成 17 年 11 月 30 日薬食監麻発第 1130005 号 (GMP/QMS 調査要領について)
- ・医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査指針 パート1：一般要求事項

(GHTF/SG4/N28R4:2008)

- ・医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査指針 パート2：法的監査戦略 (GHTF/SG4/N30R20:2006)
- ・医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査指針 パート3：監査報告書 (GHTF/SG4/N33R16:2007)
- ・米国FDA 品質システム監査技術指針 (Quality System Inspection Technique)

C-3. 後発医薬品の品質確保における GMP の役割

栗田らにより、2004 年にノルフロキサシン 100mg 錠の先発医薬品 3 ロットと、後発医薬品 7 種類の pH1.2、pH4.0、pH6.8 及び水を試験液とした場合の溶出プロファイルが報告され、溶出プロファイルがオレンジブックとは異なるものがあることが指摘された。そこで、ここでは、ノルフロキサシン 100mg 錠を取り上げ、先発製剤と、後発医薬品 12 種類の pH1.2、pH4.0、pH6.8 及び水を試験液とした場合の溶出プロファイルを調査検討した。

規格試験液である pH6.8 における各製剤の溶出プロファイルを比較すると、後発の各製剤ではオレンジブックに記載されているプロファイルの溶出率 $\pm 15\%$ の範囲内にほぼ収まっていたが、むしろ先発製剤がかなり溶出が速く、オレンジブックの溶出率 $+15\%$ のラインに近くなっている。水を試験液とした場合には、先発製剤はオレンジブックの溶出率 $+15\%$ のラインより上に外れ、先発製剤の溶出率の変動も溶出の類似の範囲を外れている可能性があった。後発製剤の中にはオレンジブックの溶出率 $\pm 15\%$ の中に収まるものもあるが、先発製剤と同程度に溶出が速いグループもあった。

一方、pH1.2 と pH4.0 の試験液では、溶出はかなり速くなるが、特にオレンジブックの標準製剤の溶出と先発製剤の溶出が最も速い傾向があり、一方で、多くの後発製剤でオレンジブックの溶出率 -15% の範囲を下回った。従って、規格試験の

設定されていない試験液中では、溶出の類似性が維持されていない製剤が多く認められた。

C-4. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究

薬事法改正（平成 17 年年 4 月施行）前には、承認書に具体的な製法が記載されていないため、製法変更時の生物学同等性確認についての法的な規制はなかった。一方、欧米では法的規制があり、製法変更時の生物学同等性を担保する確認がなされている。平成 16 年に作成された「経口固形製剤（通常製剤及び腸溶製剤）の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン（案）」、「経口固形製剤（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（案）」及びそれらの Q&A（案）について、レギュレーションの情勢変化を踏まえてガイドラインの改訂を進めた。

臨床試験で有効性・安全性が確認され、新薬として承認されると、生産される製品の品質は、臨床試験で使用された治験薬と同じ状態を維持しなければならない。製法変更のガイドラインでは、経口製剤において、変更のレベルによっては、溶出挙動の同等性のみで無く、ヒト試験による生物学的同等性の確認を行う必要があるとしている。経口製剤の製法変更の程度が小さい場合には、製剤からの有効成分の溶出性は、有効性・安全性の指標となり、製剤の処方、有効成分・添加剤の物性、製法が溶出性に影響を及ぼす可能性がある。

また、本指針 第 1 章 緒言には、「開発段階の溶出試験・バイオアベイラビリティのデータから、製法変更しても生物学的同等性が保たれることを示せる場合は、本指針に従って試験しなくとも差し支えない。」と記載し、ICH Q8 で提唱されている Quality by Design の考え方に基づき、製造工程のリスク評価、重要工程が製剤の品質特性に及ぼす影響等のデータによりデザインスペース（Design Space）を用いて製法記載されている場合、その内容に基づき、生物学的同等性を担保する試験の必要性を決めることも可能である。

前ガイドライン案からの変更点は、以下の通り

である。

1) 製法変更しても必ずしも一部変更承認申請が必要となる場合だけではないので、名称を「指針」とし、前ガイドラインでは、「通常製剤及び腸溶製剤」と「徐放性製剤」の2つに分けていたが、内容的にはほぼ同じであるので、まとめて「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針」、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針 Q&A」とした。

2) 既発出の生物学的同等性試験ガイドラインに合わせて、承認後の製法変更が対象であることを明記し、ただし、臨床試験に使用された製剤からの製法変更においても生物学的同等性を担保することは重要なので、Q&A案1のQ-4に、承認前の変更についても本指針に従った試験を実施することが望ましい旨を記載した。

3) 安定性試験に関する記述は、薬食審査発第0109005号で規定されていることから、削除した。ただし、Q&Aに、溶出の経時安定性の確認が重要と思われる場合には、承認後の実生産ロットで経時的な溶出プロファイルを調べる試験を実施することが望ましい旨を記載した。

4) 製造法にデザインスペースが申請され承認されている場合は、デザインスペース内での変更は変更とみなさない旨をQ&A案1のQ-5に記載した。

5) 製造場所の変更は、レベル1（作業員に対する教育、訓練のシステムが同じ製造場所への移動）又はレベル2（作業員に対する教育、訓練システムが異なる製造場所への移動）とし、レベル2で「製造経験から得られた知識や開発段階で得られた製品に関する知識を有する場合は、別表注釈a)の「妥当な理由」に該当し、レベル1の試験を適用できる（Q&A案1のQ-10）。

6) 本指針で示されている溶出試験を適用することが適切でない医薬品については、それに代わる溶出（放出）試験あるいは物理化学試験を行うことができる旨をQ&A案1のQ-30に記載した。

D. 考察

D-1. 正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究

医薬品製剤の製法の制御、変更管理は品質保証上、極めて重要である。しかしながら、我が国においては、製法を変更しても規格に適合さえすれば十分で、経口製剤の場合、生物学的同等性の確認は要求されてこなかった。そして、大部分の経口製剤は溶出試験規格が設定されていなかったため、品質再評価で明らかにされたように、溶出に欠陥のある製品の流通を許してきてしまった。品質の恒常性の維持は、有効性、安全性を確保する上で不可欠で、欧米ではガイドラインを制定し、経口製剤の製法の変更の際、生物学的同等性試験を要求している。本研究の目的は、放出に機能性を賦与した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することであり、米国の SUPAC-MR を参考に、ガイドライン案（日本語版、英語版）を完成するに至った。本ガイドライン案は、製法の詳細な記載を求めるCTD申請、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が、今後の課題はガイドラインの国際調和である。

規制管轄当局は、医薬品、医療機器の品質を製造所でのGMP査察で確認し、保証する必要がある、またGMP遵守に係わる指導を判り易く、且つ公平に実施する必要がある。この目的を達成する方法としては、GMP査察方針とGMP査察手法の整備を行い、ガイドライン化して公表することが挙げられる。

本研究の成果である医薬品のGMP査察ガイドライン案は、GMP査察の方針と査察のシステム化制度を提案し、製品の品質保証がGMPの本質であることの確認を促がせるものである。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。本研究で提案したGMP査察ガイドライン案が規制管轄当局の査察官により一層受け入れ易くするために、システム化制度の詳細検討が必要と思われる。

D-2. 改正薬事法下における効率的なQMS監査手法のあり方に関する研究

現在、厚生労働省より出されている QMS 調査要領と、これまでに、GHTF/SG4 にて開発されている医療機器の法的監査に関する指針文書（第 1 部 一般要求事項、第 2 部 法的監査戦略、第 3 部 法的監査報告）及び FDA の監査技術文書を元に具体的な内容の検討を実施し、以下の 3 点を中心に検討を行い、提案文書、監査技術指針文書 (J-QSIT)、報告書提案文書を作成した。

しかしながら、現在の法的枠組みの中では、監査主体及び監査員の能力等に関する観点からはその改善が難しいことが確認されたが、監査レベルの維持と共通化のために不足している監査員の力量、資格等の点からの提言として今後の規制改定時にはさらなる監査レベルの向上に向けて活用できるものであると考える

GHTF/SG4 指針第一部に記述のある監査権者の組織管理の重要性も検討された。監査権者は、品質管理監督システムを確立し、文書管理、記録の管理、マネジメントレビュー(管理監督者照査)、内部監査、是正処置予防処置等のシステムは当然その有効性の維持の観点から構築、維持されるべきである。しかし、国内の品質管理監督システム適合性監査の監査権者が現在構築している品質管理監督システムの適切性に関し、国内各監査権者の監査結果の相互認証を更に推進するために、また外国当局にも適切であることを確信させるためにも、適切な仕組み等の検討、確立及び実施が必要であると示された。国際的に品質管理監督システムの監査権者である監査機関が順守すべき基準として ISO/IEC 17021:2006 があり、GHTF SG4 指針パート 1 にも参照されており、登録認証機関には、薬事法施行規則により、実質的に ISO/IEC 17021:2006 が要求されており、定期的に厚生労働省の査察を受けている、一方、総合機構・都道府県に対しては、現状、品質管理監督システム適合性監査の監査権者として持つべき最低限の品質管理監督システムが、QMS 調査要領に記載されているが、これが適切に確立、実

施されていることを確認する仕組みについては明確ではないことが明らかになった。

海外の監査権者との監査結果の相互利用は、リソースの重複の防止と有効な監査の実施の観点から非常に重要な問題である。

EU-USA 間の MRA(U.S. / EC Mutual Recognition Agreement)、また USA-Canada 間の PMAP(Pilot Multipurpose Audit Program)等の相互認証又は結果として実質的な相互認証が現実化されつつある。一方、我が国と USA, EU 及び他の GHTF メンバー国等との QMS 監査結果の相互認証は、監査の手順及び QMS 省令と ISO13485 との乖離から進展が進みにくいことが考えられる。ISO13485 との整合化を進める必要があり、今後の改訂に対して整合化を進めることが重要であると思われる。

なお、QMS 調査とは別ではあるが、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のための QMS を考えると、QMS 省令の徹底は重要である。しかしながら比較的規模の小さい企業において、QMS 省令の理解や情報が十分ではなく、そのシステム構築に苦慮していることから、これらの企業の QMS 構築に関する相談等の QMS 構築支援の体制も考慮すべきとの考え方も明らかにされた。

D-3. 後発医薬品の品質確保における GMP の役割

後発医薬品では、規格試験の設定されている試験液では、かなり精度の良い品質管理が実施されていると思われ、他方、規格試験の条件と溶出性が異なる試験液では、溶出性の変化が大きくなっていく傾向があると推測された。また、先発製剤の溶出性もオレンジブックのプロファイルとかなり異なっている状況も認められ、先発製剤、後発製剤ともに、スケールアップやロット変更などで、類似性の担保とされる 15% を超える溶出性の変動が起こる可能性が示された。

D-4. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究

2004年に作成された経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン（案）及びQ&A（案）について、薬事法改正（平成17年）、ICHガイドラインQ8, Q9, Q10等によるレギュレーションの状況変化を踏まえて改訂を行い、それぞれの改訂案を作成した。製法変更のガイドラインの明確な設定により、我が国の経口固形製剤の変更管理が適切に実施されることが期待される。

E. 結論

E-1. 改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関する研究

システム査察の実施にあたり、本分担研究班が提案する「システム査察実施シナリオ」を用いることで、「GMP/QMS調査要領（薬食監麻発第1130002号）」の理解が進み、結果として、GMP査察方法の統一化（システム査察）が進み、且つ、標準化・効率化・省力化が達成され、システム査察を通して、本来の目的である企業における品質システムの向上に貢献できた。

E-2. 改正薬事法下における効率的なQMS監査手法のあり方に関する研究

本研究の成果である、QMS調査要領に関する提案書、QMS監査技術文書（J-QSIT）及びQMS監査報告書に関する提案に関しては、現状薬事法下におけるQMS監査へ適用できるものであり、QMS監査のレベル向上が期待できる。また、監査主体及び監査員の資質の確保に関しての提言に関しては、薬事法上の制約から直ちに適用できる内容ではないが、QMS監査の向上に向けた検討項目を明らかにしており、今後の更なるQMS監査のレベルアップに貢献するものと期待される。

E-3. 後発医薬品の品質確保における GMP の役割

後発医薬品の品質確保におけるGMPの役割については、後発医薬品の生物学的同等性試験において実施される、多くの試験条件による溶出性の

類似性は、スケールアップ、ロット変更を経て、維持されにくい場合のあることが示され、変更管理時等には詳細な溶出性の検討が望ましいことが示唆された。

E-4. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究

製法変更ガイドラインの前案からの変更点は、承認後の製法変更を対象とすることの明記、安定性試験に関する記述の削除、ICH Q8 Quality by Design やデザインスペース等への対応、製造場所の変更でレベル3を削除（製造場所の変更はレベル1又は2）したこと等である。

F. 健康危害情報

特になし

G. 研究発表

- (1)三宅正一、稲津邦平、伊井義則、竹谷浩一、西畑利明、檜山行雄：GMP適合性調査のシステム査察に基づくチェックリストの解説。PHARM TECH JAPAN 23(5)、773-785 (2007)
- (2)伊井義則：システム査察について、PHARM TECH JAPAN .23 (11) 37-43 (2007)

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし