

201132007A

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

GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四方田 千佳子

平成 24 年 (2012) 5 月

# 目 次

I.	総括研究報告		
	GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究		
		四方田千佳子 -----	1
II.	分担研究報告書		
	医薬品 GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究		
		木納康博、櫻井信豪、檜山行雄 -----	5
	添付資料 1	ISPE フランクフルト会議パネル議論スライド	
	添付資料 2	日本における GMP 査察概要 (ZLG での説明)	
	添付資料 3	ZLG への訪問記録	
	添付資料 4	ドイツにおける医薬品規制・GMP 査察	
	添付資料 5	ドイツ査察当局の品質システム	
	添付資料 6	EDQM OMCL 文書	
	添付資料 7	南アフリカ PICS セミナー報告	
	添付資料 8	GMP 調査要領	
	添付資料 9	試験指針の比較	
	添付資料 10	製薬協 GMP 事例研究会における発表スライド	
2.	経口固形剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究		
		四方田千佳子 -----	12
	添付資料 1	溶出試験機の機械的校正の標準的方法案	
	添付資料 2	USP CERTIFICATE, USP prednisone tablets RS Lot Q0H398 for dissolution performance verification test (PVT)	
	添付資料 3	プレドニゾン錠溶出試験実施方法	

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)  
総括研究報告書

GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究

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

医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究 欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行うことを目的とする。

GMP 調査に関する協力の枠組みを定めている協会(PIC/S)には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど38ヶ国が参加しており、医薬品分野における調和されたGMP基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。さらに、調和GMP基準や各種ガイダンス文書を基に査察官を含めた関係者の訓練が実施されている。

本年度は、ドイツの査察調整機関であるZLGへの訪問、南アフリカにおけるPIC/Sセミナー参加、欧州EMA訪問などを通じ海外査察当局の実情調査を継続した。又、我が国において、地方衛生研究所と国立衛研からなる試験機関群がGMP査察のための試験検査機能を担うためには、試験機関管理の要件、共通の品質マニュアルの構築を提案した。これらの検討を通じ、査察当局の品質マニュアル案を、新たに発足したGMP調査当局会議からの意見を反映し作成した。以上の基礎検討を基に平成24年3月、厚生労働省はPIC/Sへの加盟申請を行った。マネジメントレビューという手立てを含む品質マニュアルが要件化されたのを機会に、システム自体の稼働状況を常に評価し、改善していくことが求められる。

経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究 溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイドラインの検討では、溶出試験に対する、GMPでの溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイダンスに対応する我が国での文書作成を試み、昨年度に作成したFDAあるいはASTMに準じたガイドライン案を、我が国の溶出試験機器メーカーの対応状況を調査の上、実情にあわせて改訂した。さらに、USPのプレドニゾン標準錠剤の有用性確認のため、今年度新たに改訂された新規ロットを用いて、地方衛生研究所15機関で共同実験を実施し、結果を解析した。

キーワード: GMP、査察、医薬品、PIC/S、試験研究機関、溶出試験器の機械的校正

分担研究者

医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究

木納康博 医薬品医療機器総合機構品質管理部  
櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構品質管理部  
檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部

A. 研究目的

A-1. 医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究 欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査

察管理体系の提案を行うことを目的とする。

GMP 調査に関する協会(PIC/S)には、38ヶ国(平成24年3月末時点)が参加しており、医薬品分野における調和されたGMP基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。加盟申請中であった米国FDAが平成23年1月に加盟が認められた。

本年度は、ドイツの査察調整機関であるZLGへの訪問、南アフリカにおけるPIC/Sセミナー参加、欧州EMA訪問などを通じ海外査察当局の実情調査を実施する。又、GMP査察のための公的試験機関(OMCL)にはISO17025への準拠が必要である。試験機関の要件を提案し、さ

らに共通の品質マニュアルの構築、共通の手順書の早期作成をめざす。これらの検討を通じ、査察当局の品質マニュアルを、新たに発足する GMP 調査当局会議（調整機能）からの意見を反映しながら作成する。

#### A-2. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究

FDA は 2010 年 1 月に、溶出試験器の機械的校正のためのガイダンスを通知した。USP のプレドニゾン錠の安定性等に懸念を示した上で、機械的校正を推奨するとし、医薬品評価研究センター（DPA）が作成した、溶出試験器のパドル法と回転バスケット法に対する機械的校正の手順書を引用している。USP のキャリブレーターを用いた溶出試験結果は、溶出の再現性が悪く、変動要因への感度の悪さと、大きな不確かさから、適切に校正された溶出試験器に対する標準物質としての能力を有していないと記している。

現在、USP のキャリブレーターは標準錠剤という名称になり、キャリブレーターとしては使用されないことが表明され、標準錠剤のみを単独で用いる校正手法は推奨されていない。

そこで、我が国においても、溶出試験器の機械的校正手法を示す文書の提案を目指し、昨年度に提案した文書を、さらに溶出試験器メーカーの実情を調査の上、若干改訂した。

また、2011 年 10 月 26 日付で改訂された USP プレドニゾン標準錠剤（Lot Q0H398）は、その性能が改善されていることも考えられたため、その有用性の再確認を行うこととし、地方衛生研究所 15 機関との共同検討を実施した。

### B. 研究方法

（倫理面への配慮）

特になし。

#### B-1. 医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究

研究班により、以下の 3 つの領域の検討・作業を行った。

(1) ドイツの査察調整機関である ZLG への訪問、南アフリカにおける PIC/S セミナー参加、欧州 EMA 訪問などを通じ海外査察当局の実情調査を継続する。

(2) 公的試験機関（OMCL）の管理の要件を PIC/S、EDQM の要件を調査し、地衛研、国立衛研、国

立感染研の協力により、国内試験機関の現状分析を行いつつ、公的試験機関の要件を提案する。又、試験機関における品質マニュアルおよび共通使用が可能な手順書作成の準備を行う。

(3) 昨年度に提案した査察官の要件要素をもとに査察官の要件を最終化し、品質マニュアルなどの査察システムの上位方針・手順書案を作成する。

#### B-2. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究

溶出試験器の機械的校正文書に関して、我が国の溶出試験器メーカーに、校正用ツールの有無等、実情を調査して、改訂した。

プレドニゾン標準錠剤を用いる共同検定では、地方衛生研究所 15 機関の参加により、パドル法と回転バスケット法について試験を実施した。

### C. 研究結果

#### C-1. 医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究

(1) 海外の調査当局への訪問・聞き取り調査

平成 23 年 4 月ドイツフランクフルトで開催された ISPE 会議において、本研究班の成果の概要を、欧州、米国の規制当局、WHO が参加した薬事規制フォーラムのパネル議論において説明した。4 月にボンの ZLG を訪問し、ドイツの査察調整機関としての品質システム全般、手順書の体系の説明を受けた。日本においても、日-EU MRA の維持や PIC/S 加盟のためには、日本の 47 都道府県と PMDA をまとめて 1 つの国として示す必要性があり、ドイツの過去の状況と似ている。ZLG の監督範囲は 16 州にある、27 の GMP 査察機関と 9 の公的試験機関（OMCL, official medicines control laboratory）である。これらを 1 つの品質システムのもとにコントロールしており、これら全ての機関で共通の手順書が用いられている。この訪問調査において公的試験機関との連携が大きな比率を占めていることが判明し、日本におけるシステム構築の課題として認識した。なお、欧州における OMCL に関する記述のある EDQM のホームページによると、利益相反、秘密保持のため、民間の試験機関および大学に所属する試験機関は OMCL ネットワークから実質的に排除されている。

平成 23 年 11 月、南アフリカで開催された

PIC/S Annual Seminar に、平成 24 年 2 月ロンドン欧州医薬品庁 (EMA) で開催された第 66 回査察官会議 (IWG) に参加した。EU 域内の相互評価は、一度評価された国に対して、資源の問題で評価間隔が 10 年程度空いている状況にある。

(2) 公的試験機関 (OMCL) の要件の提案および共通品質マニュアル・手順書の作成準備

GMP 省令から品質管理に対する基準および PIC/S の査察システム要件の試験関係部分を総合し、簡潔な要件リストを作成し、それを公的試験機関の要件として提案した。

共通品質マニュアル・手順書の作成のために、現在日本国内で使用されている試験管理関係の指針と、上記公的試験機関要件の比較を行った。

1. 公的試験機関の要件
2. 登録試験検査機関制度
3. GMP 試験検査室管理指針

この 1 から 3 の指針には共通部分も多いが、大きく異なっているのは組織である。平成 16 年に出された 2 はそれ以前に食品分野で指針として用いられていた、いわゆる食品 GLP を基にしていると考えられる。2 の組織では「試験検査部門及び独立した信頼性保証部門を設ける。」とされているが、1 では「試験検査業務を担当する組織から独立した信頼性保証業務を担当する者又は部門を設置しなければならない」と、信頼性保証に関しては必ずしも独立した組織でなくても運営可能なような表記になっている。また、組織以外では、逸脱に関する項目が 1 でははっきりと独立した項目として挙げられている。3 の GMP 試験室指針は、あくまでも GMP 施設の一部としての位置づけで、査察側の施設に属する 1 とはやや内容を異にしている。

地衛研に、現在使用している SOP 等の文書を提供いただき、共通の品質マニュアルの構築について、PMDA の協力の下、各地衛研および国立衛研に応用可能なひな型の作成を試みた。

地衛研の中には、食品部門と医薬品部門が完全に独立しているところ、また、一つの部門で両分野の試験検査を行っているところなどがあり、SOP の体系もその内容に応じてかなり異なっていることが示された。したがって SOP ひな型については、全ての機関の SOP を一律に揃えるのではなく、前項 1 の要件のうち不足している部分について、ひな型を参考にさせていただくのが妥当である。

(3) 日本における調査団体の品質マニュアルの作成 昨年度の調整機能提案に基づき、調査当局会議が 23 年 7 月に総合機構を事務局として組織された。この会議においては、本研究班の提案した調整機能の運営の問題、調査システムの体系である品質マニュアル案、調査員の資格要件案、並びに公的試験機関との連携提案が、査察業務を担当する当事者として具体的な議論がなされ、調査要領の作成に貢献した。

調査員の資格要件の作成 当局会議からの指摘により、基礎的な要件としての『調査員』の資格を明確にした。

品質マニュアルの作成 PIC/S および WHO による品質システムの要求を基に作成し、特に配慮する必要のある日本の事情は以下の 4 点であった。□調査当局が総合機構と 47 都道府県にあり、組織の機能に焦点をあてた記載とし、部局の固有名の使用は避けた。□調査当局会議を『GMP 調査当局会議』と命名し、その組織構造、役割を規定した。□調査の要件を示し、『リーダー調査員』以上が一名以上いることを調査成立の要件とした。□文書体系は、日本国内共通の品質マニュアル、手順書を含め規定した。

調査要領の構成

国から調査権者への GMP 調査体制、業務の根拠および業務の要領を示す『GMP 調査要領』の構成に関する以下の提案を行った。

□PICS 加盟申請を考慮し、GMP に特化した調査要領にすること。□一つの文書で GMP 調査に関する要領が把握できるように、品質マニュアル、調査員の資格要件、公的試験機関の要件を含めること。なお、品質マニュアルなどは各調査権者の文書体系に包含されやすいように配慮すること。研究班の検討、GMP 調査強化検討会の議論を踏まえ、PICS ガイドの活用に関する考え方、GMP 調査要領を厚生労働省は平成 24 年 2 月に発行した。それらをもとに厚生労働省は 3 月 9 日に PIC/S へ加盟申請を行った。

C-2. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究

溶出試験器の機械的校正文書では、各溶出試験機器メーカーでは、その装置の特性に応じて、ベッセルセンタリングの評価等に必要な治具を自主的に製作しているところもあり、十分な対応が可能と判断された。特に我が国では従来か

ら用いられてきた、パドル及びバスケットの深さを測る交差ボールを使用可能な記載とした。

USP プレドニゾン標準錠剤による共同検討では、二段階評価では、パドル法、回転バスケット法ともに一機関が適合しなかったが、他機関では適合した。適合した機関のデータも許容範囲に広がっており、必ずしも装置の校正の状態を適切に反映するものではなく、溶出率のばらつきの原因は装置の状態のみに起因しているとは考えにくく、有用性は疑わしかった。

#### **D. 考察及び結論**

##### **D-1. 医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究**

これまで、地衛研等の公的試験検査機関の医薬品関連の試験品質システムは不十分であった。食品部門には法律で定められた、いわゆる食品 GLP があり、同じ機関内で信頼性保証に関わる部門を共有することが可能であれば、医薬品部門における品質システムの構築も可能と考えられた。状況を改善するには、複数の県を単位とするブロックを構成し、ブロック内の力のある機関が他県の検体を引き受けるなどの対応が必要である。その上で、SOP ひな型を使いシステムの再構築が必要である。

平成 24 年 3 月に厚生労働省により行われた PIC/S へ加盟申請の審査は訪問による評価が行われるが、日本のシステムの複雑度と実効性が評価の焦点になることが想定される。マネジメントレビューという手立てが要件化されたのを機会に、組織上位者による管理体制が実行されることが期待される。

##### **D-2. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究**

平成 22 年 9 月 7 日から 12 月 24 日までに実施されたパブリックコメントにおいて収集された意見について回答案を作成したが、収集された意見は、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針(案)」及び Q&A 案の構想の範囲内にあるものであった。回答案の一部を Q&A 案に反映させる形で Q&A 案を改訂することで実際に運用できるようになると考えられる。

##### **溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイドラインの設定の検討**

溶出試験器の機械的校正の標準法案を改訂し、公開を目指すこととした。プレドニゾン標準錠剤につき、今回許容範囲に入らなかった、二つの測定機器に関しては、機械的校正を再度実施し、その影響を明らかにする予定である。

#### **E. 健康危険情報**

特になし

#### **F. 研究発表**

口頭発表

1. Y.Hiyama, 'MHLW regulatory science study group on inspection system' ISPE Frankfurt Conference Regulatory Forum Panel Discussion, April 2011(Frankfurt)
2. 貞徳奈美子、木納康博、グローバルに通用する GMP 査察システムを目指して—GMP査察システム調査研究から—、製薬協 GMP事例研究会、平成23年9月(大阪、東京)
3. 檜山行雄、PIC/S加盟申請について—申請課題と展望—、第22回山口GMP研究会(平成24年1月、山口)、静岡県平成23年度第2回医薬品製造業者品質管理講習会(平成24年2月、静岡)
4. 櫻井信豪、'PIC/S加盟を踏まえたGMPの今後の動向' QA-センター講演、平成24年2月(大阪)3月(東京)

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

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）

GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究

平成 23 年度 分担研究報告書

医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究

研究分担者 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 木納 康博

研究分担者 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 櫻井 信豪

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行うことを目的とする。

GMP 調査に関する協力の枠組みを定めている協会（PIC/S）には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど 38 ヶ国（平成 24 年 3 月末時点）が参加しており、医薬品分野における調和された GMP 基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。さらに、調和された GMP 基準や各種ガイダンス文書を基に査察官を含めた関係者の訓練が実施されている。加盟申請中であった米国 FDA が平成 23 年 1 月に加盟が認められた。

これらの欧州連合、米国、カナダなど欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行う。これにより、医薬品 GMP 査察の国際共同の構築及び連携に貢献する。

初年の 21 年度は、査察当局のシステム要件の調査を欧州 EMA の訪問及びシステム要件文書の精査により行った。海外査察当局による日本国内における査察実態の調査を行った。また、GMP ガイドラインの体系的整備も課題であるとした。昨 22 年度は国内査察当局の品質システムおよび査察実施実態の調査を行なった。又、国際基準の査察官要件及び欧米査察担当からの聞き取り調査を基に、日本における査察業務調整機能の提案を行なった。

本 23 年度は、ドイツの査察調整機関である ZLG への訪問、南アフリカにおける PIC/S セミナー参加、欧州 EMA 訪問などを通じ海外査察当局の実情調査を継続した。又、我が国において、地方衛生研究所と国立衛研からなる試験機関群が GMP 査察のための試験検査機能を担うためには、試験機関の品質システムの構築が必須であるため、試験機関管理の要件、共通の品質マニュアルの構築を提案した。さらに、共通の手順書の作成準備を行った。これらの検討を通じ、査察当局の品質マニュアル案を、新たに発足した GMP 調査当局会議からの意見を反映し作成した。これらの基礎検討および成果を基に平成 24 年 3 月、厚生労働省は PIC/S への加盟申請を行った。

今回のシステムの再構築は PIC/S の申請が一つの動機ではあるが、本来 GMP 調査の実効性を向上させ、医薬品の品質確保の一翼を担う責務を忘れてはならない。マネジメントレビューという手立てを含む品質マニュアルが要件化されたのを機会に、システム自体の稼働状況を常に評価し、改善していくことが求められる。

## 研究協力者

### GMP 調査品質システム

医薬品医療機器総合機構： 尾山和信、清原孝雄、佐々木次雄、長嶋孝司

大阪府 健康医療部薬務課： 貞徳奈美子、嶋田慎一

静岡県 健康福祉部薬事課： 大橋佳奈

福島県 保健福祉部薬務課： 新妻亮直

### 公的試験機関システム

東京都健康安全研究センター： 守安貴子、岸本清子

大阪府立公衆衛生研究所： 沢辺善之

埼玉県衛生研究所： 只木晋一

神奈川県衛生研究所： 熊坂謙一

国立感染症研究所： 花田賢太郎

医薬品医療機器総合機構： 長嶋孝司、佐々木次雄

国立医薬品食品衛生研究所： 香取典子、奥田晴宏、坂本知昭、小出達夫

## A. 研究目的

欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行うことを目的とする。

GMP 調査に関する協力の枠組みを定めている協会（PIC/S）には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど 38 ヶ国（平成 24 年 3 月末時点）が参加しており、医薬品分野における調和された GMP 基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。さらに、調和された GMP 基準や各種ガイダンス文書を基に査察官を含めた関係者の訓練が実施されている。加盟申請中であった米国 FDA が平成 23 年 1 月に加盟が認められた。

これらの欧州連合、米国、カナダなど欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行う。これにより、医薬品 GMP 査察の国際共同の構築及び連携に貢献する。

初年の 21 年度は、査察当局のシステム要件の調査を欧州 EMA の訪問及びシステム要件文書の精査により行った。これらをもとに日本の査察当局を対象にした品質システムに

ついでアンケートを作成し、協力を依頼した。又、企業アンケートによって、海外査察当局による査察実態の調査を行った。これらの結果、来 22 年度前半に出る査察当局へのアンケート結果をもとにした品質システムの提案が必要となった。また、GMP ガイドラインの体系的整備も課題であるとした。

昨 22 年度は国内査察当局の品質システムおよび査察実施実態の調査を行なう。又、国際基準の査察官の要件を基に、又欧米査察担当からの聞き取り情報を参考にし、日本における査察業務調整機能の提案を行なった。

本 23 年度は、ドイツの査察調整機関である ZLG への訪問、南アフリカにおける PIC/S セミナー参加、欧州 EMA 訪問などを通じ海外査察当局の実情調査を継続する。又、GMP 査察のための公的試験機関（OMCL）には ISO 17025 への準拠が必要である。我が国において、地方衛生研究所と国立衛研からなる試験機関群が GMP 査察のための試験検査機能を担うためには、試験機関の品質システムの構築が必須であり、本研究では、試験機関の要件を提案し、さらに共通の品質マニュアルの構築、共通の手順書の早期作成をめざす。これらの検討を通じ、査察当局の品質マニュアルを、新たに発足する GMP 調査当局会議（調整機能）からの意見を反映しながら作成する。

## B. 研究方法

研究分担者及び研究協力者によって組織された班会議を適宜開催し、研究目的、研究手法、成果の報告の確認をしつつ、以下の 3 つの領域の検討・作業を行った。

**B-1** ドイツの査察調整機関である ZLG への訪問、南アフリカにおける PIC/S セミナー参加、欧州 EMA 訪問などを通じ海外査察当局の実情調査を継続する。

**B-2** 公的試験機関（OMCL）の管理の要件を PIC/S、EDQM の要件を調査し、地衛研、国立衛研、国立感染研の協力により、国内試験機関の現状分析を行いつつ、公的試験機関の要件を提案する。又、試験機関における品質マニュアルおよび共通使用が可能な手順書作成の準備を行う。

**B-3** 昨年度に提案した査察官の要件要素をもとに査察官の要件を最終化し、品質マニュアルなどの査察システムの上位方針・手順書案を作成する。

## C. 研究結果

### C-1 海外の調査当局への訪問・聞き取り調査

ドイツ ZLG への訪問調査：ZLG への訪問に先立ち、平成 23 年 4 月 11 日—13 日ドイツフランクフルトで開催された ISPE 会議において、本研究班の成果（日本国内における日米欧の査察状況、48 査察団体に対する調査、ガイドラインのギャップ分析、調整機関の提案）の概要を添付資料 1 のスライドを用い、欧州、米国の規制当局、WHO が参加した薬事規制フォーラムのパネル議論において説明した。

4 月 14 日にはボンの ZLG を訪問し、日本の GMP 査察事情の説明（添付資料 2）し、ZLG 側からは、ドイツの査察調整機関としての品質システム全般、手順書の体系の説明を受けた。日本においても、日-EU MRA の維持や PIC/S 加盟のためには、日本の 47 都道府県と PMDA をまとめて 1 つの国として示す必要性があり、ドイツの過去の状況と似ている。ただし、ZLG は 16 州の調整機関であり、国（BMG 等）とは直接的な関係がなく、日本の国（MHLW）、PMDA、都道府県との関係とは少し異なる。PIC/S には BMG（連邦）と ZLG（州）の 2 つが登録されている（1 つのドイツ当局として）。BMG 管轄の GMP 当局は、BfArM と Paul-Ehrlich-Institut。ZLG の監督範囲は 16 州にある、27 の GMP 査察機関と 9 の公的試験機関（OMCL, official medicines control laboratory）である。これらを 1 つの品質システムのもとにコントロールしており、これら全ての機関で共通の手順書が用いられている（差分がある場合は ZLG で把握しておく）。この訪問調査において公的試験機関との連携が大きな比率を占めていることが判明し、日本におけるシステム構築の課題として認識した。聞き取りの際のメモを添付資料 3、又、提供されたスライド資料を添付資料 4、5 に示す。なお、EDQM のホームページには欧州における OMCL に関する記述が掲載されている。OMCL のネットワークは欧州連合と欧州評議会により 1994 年に開始された。OMCL の定義などを示した文書（添付資料 6）によると、利益相反、秘密保持のため、民間の試験機関および大学に所属する試験機関は OMCL ネットワークから実質的に排除されている。

平成 23 年 11 月 9 日～11 日には南アフリカで開催された PIC/S Annual Seminar に

参加し、講演から情報を得た。FDA の査察、WHO の査察、カナダによる査察などの紹介を受けた。又ワークショップでは、PIC/S 加盟国、申請国にアンケートを行いトップ 10 の指摘項目の集計結果について、指摘頻度とシビア度の観点から議論した。指摘の傾向は、当局による差はなかった。違いとしては「指摘のクラス分け」が異なる国があり、共通化する事が提案されていた。報告を添付資料 7 に示す。

平成 24 年 2 月 27 日から 3 日間ロンドン欧州医薬品庁（EMA）で開催された第 66 回査察官会議（IWG）にオブザーバー参加した。（詳細は参考文献 1 を参照）

EU 各国の品質システムの維持を担当しているコンプライアンス分科会（Compliance meeting）にも参加した。EU 域内の相互評価プログラムおよび相互評価のチェックリストの改訂の二つが議論された。EU 域内の相互評価は新規加盟国に対しては着実に行われている一方、一度評価された国に対しては、資源の問題で評価間隔が 10 年程度空いている状況にある。EU、PIC/S で用いられている 89 項目にわたるチェックリストの改訂案が了承された。改訂案は、これまで製剤だけが対象とされていたのを、原薬を視野に含めることとした。又、類似項目を整理し 65 項目程度となった。

IWG 会議で本研究に関連する議題には、以下のようなものがあつた。  
— 査察のコスト：複数サイトへの査察を一度にまとめる経費節約案。査察機関間のコスト移転、企業へのコスト移転が課題。

— GMP ガイド Annex 19 packaging material の retention sample。小規模の事業所に対する緩和措置が議論。

— GMP ガイド Chapter 1 改訂案。ICHQ10 の骨子を導入している部分において、Quality System と表現すべき部分が、欧州規制文書にある Quality Assurance System とされていることに対し Q10 トピックスリーダー（Morenas, Hiyama）が懸念を示した。EC と確認後、ICH 用語に合わせるように修正された。

— EU commission から原薬輸入へのホワイトリストの規制の説明。

欧州外から原薬を輸入する場合、輸出先国を認定するか、あるいは輸入ごとに輸出先国発行の証明書を付ける規制を欧州委員会は決定した。2013 年 7 月より施行予定で、現在パブコメ募集中。認定は『MRA と同様な

要件』とし、外国からの申請により開始する。又、この規制は現存する MRA とは独立したものであるため、MRA パートナーも申請が必要。欧州委員会へは、この規制により供給が困難になるという懸念が示された。一原薬、製剤、輸入業、配送業、添加剤に関する GMP 証明書の様式についての新設・改訂に関する作業提案が、EudraGMP への採用のために数多くあった。証明書の様式に細かい議論があるものの、予算執行期限のため、様式決定を数週間で行う必要がある旨説明があった。

又、ロンドンの EMA 会議中に、PIC/S 関係者から、今までの日本からの PIC/S 申請の骨子を説明に対し、個人的な意見を聞いた。『数年にわたり、日本の課題解決の努力を聞き、申請準備は整った印象はある。しかし、48 の団体のまとめ方に対しては評価するものの、その複雑性へは懸念を持っている。』とのことであった。

#### C-2 公的試験機関 (OMCL) の要件の提案および共通品質マニュアル・手順書の作成準備

GMP 省令から品質管理に対する基準および PIC/S の査察システム要件の試験関係部分を総合し、簡潔な要件リストを作成し、それを公的試験機関の要件として提案した。(添付資料 8 の別紙 2 を参照)

\_\_共通品質マニュアル・手順書の作成のために、現在日本国内で使用されている試験管理関係の指針と、上記公的試験機関要件の比較を行った。

1. 公的試験機関の要件 (添付資料 8 の別紙 2)
2. 登録試験検査機関制度 (参考文献 2)
3. GMP 試験検査室管理指針 (参考文献 3 H16、H17 厚労科研究報告書)

1 の項目名は以下の通りである。

- ① 適用範囲
- ② 定義
- ③ 組織
- ④ 職員
- ⑤ 構造設備
- ⑥ 手順書 (11 種)
- ⑦ 取り決め
- ⑧ 試験検査
- ⑨ 試験検査の成績書の発行
- ⑩ 試験方法の妥当性確認
- ⑪ 変更の管理

- ⑫ 逸脱の管理
- ⑬ 不良などの処理
- ⑭ 自己点検
- ⑮ 教育訓練
- ⑯ 文書記録の管理
- ⑰ 監督

1 から 3 の指針には共通部分も多いが、大きく異なっているのは組織である。H16 に出された 2 はそれ以前に食品分野で指針として用いられていた、いわゆる食品 GLP を基にしていると考えられる。2 の組織では「試験検査部門及び独立した信頼性保証部門を設ける。」とされているが、1 では「試験検査業務を担当する組織から独立した信頼性保証業務を担当する者又は部門を設置しなければならない」と、信頼性保証に関しては必ずしも独立した組織でなくても運営可能なような表記になっている。これは、リソースの不足しがちな地衛研の現状に配慮したためと推察される。また、組織以外では、2 には存在しない逸脱に関する項目が、1 でははっきりと独立した項目として挙げられている。3 の GMP 試験室指針は、あくまでも GMP 施設の一部としての位置づけから書かれており、むしろ査察側の施設に属する 1 とはやや内容を異にしている。これ以外の比較分析結果を添付資料 9 に要約した。

#### SOP 雛形について

地衛研の協力の下、現在使用している SOP 等の文書を提供していただいた。共通の品質マニュアルの構築については、PMDA のメンバーの協力の下、各地衛研および国立衛研にとって応用可能なひな型の作成を試みた。主な SOP 案のラインナップは以下の通りである。

##### I 品質システム基準書

「医薬品の監視指導に係る公的試験(以下公的試験という)を実施する試験検査機関に求められる要件について」を参考として各施設で制定する文書。

##### II 手順書等 (適用は任意)

- 一 委受託に関する取り決め
- 二 検体の受け入れに関する手順
- 三 試験検査にかかる手順

##### (1) 品目固有でない管理項目

- ① 試験施設の衛生管理に関する手順
- ② 試験機器のクオリフィケーション、校正、メンテナンスに関する手順
- ③ 試験方法のバリデーションに関する手順
- ④ 検体の管理に関する手順

- ⑤ 試薬、標準品の管理に関する手順
- (2)個々の品目の試験法に関する手順
  - 四 試験成績書の発行に関する手順
  - 五 試験値等の妥当性に関する情報及び不良等の処理に関する手順
  - 六 変更に関する手順
  - 七 逸脱に関する手順
  - 八 自己点検に関する手順
  - 九 教育訓練に関する手順
  - 一〇 文書及び記録の管理に関する手順
  - 一一 マネージメントレビューに関する手順
  - 一二 その他試験検査を適正かつ円滑に実施するための手順

地衛研の中には、食品部門と医薬品部門が完全に独立しているところ、また、一つの部門で両分野の試験検査を行っているところなどがあり、SOPの体系もその内容に応じてかなり異なっていることが示された。したがってSOPひな型については、全ての機関のSOPを一律に揃えるのではなく、前項1の要件のうち不足している部分について、この研究班で作成したひな型を参考にさせていただくのが妥当である。

### C-3 日本における調査団体の品質マニュアルの作成

昨年度、以下の役割を持つ調整機能の提案をした。

- (1) 調査権者間の品質システムの共通化 (SOP改訂作業、自己点検実施等)
- (2) GMPガイドラインの継続的アップデート
- (3) 継続的トレーニングの立案、教育資料提供
- (4) 国際整合性に関する情報入手と調査権者への情報提供
- (5) 全体会議の開催

この提案に基づき、調査当局会議が23年7月に総合機構を事務局として初めて開催され、平成23年度中には3回開催された。24年1月には本研究の分担研究者とPICS前会長トール・グレーベリ氏がオブザーバーとして参加し、リスクベースの判断について、無菌操作の事例に、議論された。これを通じ教育研修の重要性が再認識された。

この当局会議においては、本研究班の提案した調整機能の運営の問題、調査システムの体系である品質マニュアル案、調査員の資格要件案、並びに公的試験機関との連携提案が、査察業務を担当する当事者として具体的な議論がなされ、その結果が本研究班にフィー

ドバックされ、調査要領の作成に貢献した。

### 調査員の資格要件の作成

調査の品質システムの全体像を構築する上で、調査の質を決める最も重要な要素は、調査員の質であるという認識から、まず調査員に求められる資格を決め、それを確保するための業務の体系および実際の調査実行に際しての課題を解決していく方向で作業を進めた。昨年度提案した資格要件をさらに具体化した。当局会議から指摘により、初任者が調査に参加できる資格を決め、調査及びOJTが円滑に行われるために、基礎的な要件としての『調査員』の資格を明確にした。昨年度示した調査が成立するための資格要件を『リーダー調査員』とした。さらに教育が担当できる指導的立場の『シニア調査員』の要件も設定した。(添付資料8 別紙1)

### 品質マニュアルの作成

PIC/SおよびWHOによる品質システムの要求を参考にすればシステムの骨格は必然的に出来あがるものの、日本の事情を考慮して特に配慮が必要のあった点は以下のとおりである。

1. 調査当局が総合機構と47都道府県にあり、それぞれの組織は異なる。そのため、組織の機能に焦点をあてた記載とし、部局の固有名の使用は避けた。
2. 調査当局会議を『GMP調査当局会議』と命名し、その組織構造、役割を規定した。
3. 調査の要件を示した上に、『リーダー調査員』以上が一名以上いることを調査成立の要件としたこと。
4. 文書の体系が日本国内共通の品質マニュアル、手順書を含め規定した。

### 調査要領の構成

国から調査権者へのGMP調査体制、業務の根拠および業務の要領を示す『GMP調査要領』の構成に関する以下の提案を行った。

1. PICS加盟申請を考慮し、GMPに特化した調査要領にすること。
2. 一つの文書でGMP調査に関する要領が把握できるように、品質マニュアル、調査員の資格要件、公的試験機関の要件を含めること。なお、品質マニュアルなどは各調査権者の文書体系に包含されやすいように配慮すること。

研究班の検討、GMP 調査強化検討会の議論を踏まえ、PICS ガイドの活用に関する考え方（参考文献4）、GMP 調査要領（添付資料8）を厚生労働省は平成24年2月に発行した。それらをもとに厚生労働省は3月9日にPIC/Sへ加盟申請を行った。

#### D. 考察

我が国における査察団体の品質システムの再構築のための、調査員の資格要件、品質マニュアル、公的試験機関の要件など主要要素につき3年の調査・検討を経て研究班の成果として提案することが出来た。着実に事実を積み上げていった調査結果は説得力があるものとする。調査内容は講演などの機会を捉え公表し、評価を受けた。特に、日本国内の事情を日常感じない海外の方々からは高い評価を受けたように思う。

これまで、地衛研等の公的試験検査機関の医薬品関連の試験品質システムは十分ではなかった。ただ、食品部門には法律で定められた、いわゆる食品GLPがあり、同じ機関内で信頼性保証に関わる部門を共有することが可能であれば、医薬品部門における品質システムの構築も可能ではないかと考えられた。しかし、地衛研における医薬品部門の意義は一部の衛研を除いて低下している。原因は医薬品の品質向上に伴い地衛研における医薬品試験の重要性が低下していることにある。この様な情勢から、医薬品部門が縮小したり他の部門と併合されたりする機関も数多く見られる。この様な状況からPIC/Sに対応する品質システムを備える以前に、都道府県によっては県内に医薬品を検査できる公的な機関がない場合もある。この様な状況を改善するには、複数の県を単位とするブロックを構成し、ブロック内の力のある機関が他県の検体を引き受けるなどの対応が必要である。その上で、当研究班で準備したSOPひな型を使いシステムの再構築が必要である。

平成24年3月に厚生労働省により行われたPIC/Sへ加盟申請の審査はまず書面で行われ、それが満たされれば、訪問による評価が行われることになる。日本のシステムの複雑度と実効性が評価の焦点になることが想定される。これに対しては明確な説明と、なによりも実績を見せることが必要である。

今回のシステムの再構築はPIC/Sの申請が

一つのきっかけであるが、本来GMP調査の実効性を向上させ、医薬品の品質確保の一翼を担う責務を忘れてはならない。システム自体の稼働状況を常に監視し、改善していくことが求められる。これには、マネジメントレビューという手立てが要件化されたのを機会に、組織上位者による管理体制が実行されることが期待される。

#### E. 結論

我が国における査察団体の品質システムの再構築のための、調査員の資格要件、品質マニュアル、公的試験機関の要件および品質マニュアル案など主要要素につき3年の調査・検討を経て研究班の成果として提案することが出来た。GMP調査の実効性を向上させ、医薬品の品質確保の一翼を継続的に担うために、システム自体の稼働状況を常に評価し、改善していくことが求められる。

#### F. 健康被害情報 なし

#### G. 研究発表 口頭発表

1. Y.Hiyama, 'MHLW regulatory science study group on inspection system' ISPE Frankfurt Conference Regulatory Forum Panel Discussion, April 2011(Frankfurt)
2. 貞徳奈美子、木納康博、グローバルに通用するGMP査察システムを目指して—GMP査察システム調査研究から—、製薬協GMP事例研究会、平成23年9月（大阪、東京）
3. 檜山行雄、PIC/S加盟申請について—申請課題と展望—、第22回山口GMP研究会（平成24年1月、山口）、静岡県平成23年度第2回医薬品製造業者品質管理講習会（平成24年2月、静岡）
4. 櫻井信豪、'PIC/S加盟を踏まえたGMPの今後の動向' QA-センター講演、平成24年2月（大阪）3月（東京）

#### H. 知的財産件の出願・登録状況 なし

#### 添付資料

1. ISPE フランクフルト会議パネル議論スライド
2. 日本におけるGMP査察概要（ZLGでの説明）

3. ZLG への訪問記録
4. ドイツにおける医薬品規制・GMP 査察
5. ドイツ査察当局の品質システム
6. EDQM OMCL 文書
7. 南アフリカ PICS セミナー報告
8. GMP 調査要領
9. 試験指針の比較
10. 製薬協 GMP 事例研究会における発表スライド

#### 参考文献

1. 平成 23 年度 厚生労働科学研究報告書、医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究 (H23-地球規模 - 指定 - 007 ) 研究代表者：櫻井信豪
2. 登録試験検査機関制度、薬食発第 0330024 号厚生労働省医薬食品局長通知 (H16.3.30 付)「医薬品の試験検査機関における試験検査の実施の基準について」薬食発 1228 第 1 号 厚生労働省医薬食品局長通知 (H22.12.28 付)「薬事法施行規則第 12 条第 1 項に規定する試験検査機関の登録等について」
3. 『試験検査室管理ガイドライン』、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 (H16-医薬-59) 平成 16 年度厚生労働研究報告書および『医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針』医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究 (H17-医薬-40)、平成 17 年度厚生労働研究報告書 (主任研究者：檜山行雄)
4. 『PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について』、厚生労働省事務連絡、平成 24 年 2 月 1 日
5. 『GMP 調査要領』、薬食監麻発 0216 第 7 号、平成 24 年 2 月 16 日

## ***MHLW regulatory science study group on inspection system***

***-Inspector Performance***

***-Quality System***

***-Gap analysis on GMP guideline***

***Yukio Hiyama, Visiting Scientist  
National Institute of Health Sciences  
MHLW, JAPAN***

The study group's goal is improvement of quality system(s) of Japanese GMP inspectorates

- Tasks in 2009;
  - Evaluation of WHO, PIC/S, EMA quality systems by document survey and interviewing by visit
  - Industry Survey on differences in Inspection conducted by various inspectorates (EU, FDA, Others Foreign, PMDA, Pref.Gov.) in Japan
- Tasks in 2010;
  - Survey on Japanese Inspectorate Quality Systems (47prefectures and PMDA)
  - Gap Analysis on GMP requirements (Japan vs PIC/S)

★ Study group proposal

→ ***Cooperation system among inspection authorities***

## Industry Survey on Inspections Conducted in Japan

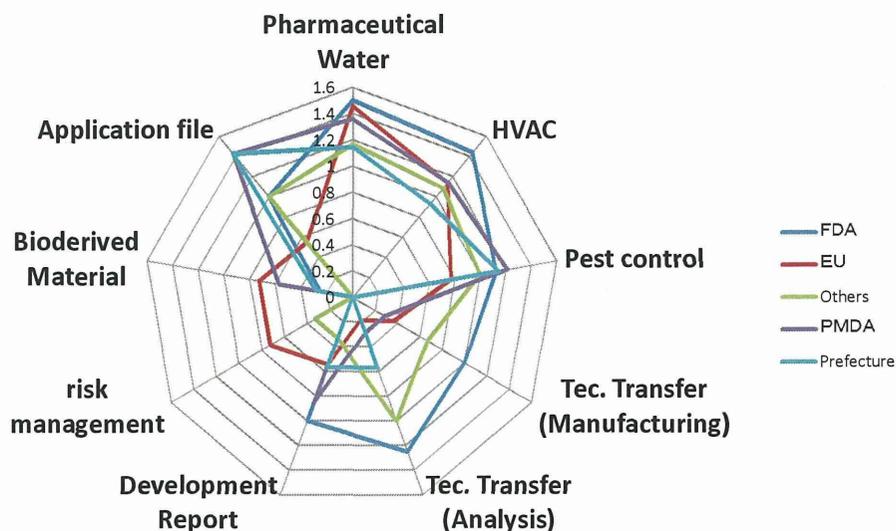
Survey was performed under MHLW regulatory science study on Inspectorate Quality System (Y.Kino, S.Sakurai, Y.Hiyama)

- Collaboration with JPMA and JBPMA(API)
- Japanese Sites inspected by EU or by US FDA after April 2006
- Items surveyed : Resources, Coverage of [6 subsystems, Validation, Water, HVAC, Pest Control, Sterile Assurance, Tech Transfer, Development Report, Risk Assessment] during inspection, Compliance with regulation for Biological Starting Material, Consistency with MA, Follow up of inspection findings
- 39 Sterile Products, 13 non-Sterile DPs and 43 non-Sterile APIs were included in the inspections by 5 groups (FDA, EU, Others; Australia, Brazil, Taiwan, Korea, etc, PMDA and Prefectural Governments)

### Comparison of depth of inspection on various element of GMP inspection for sterile products, among the inspectorates

Depth of inspection for each site was scored as follows, and averaged for each inspectorates.

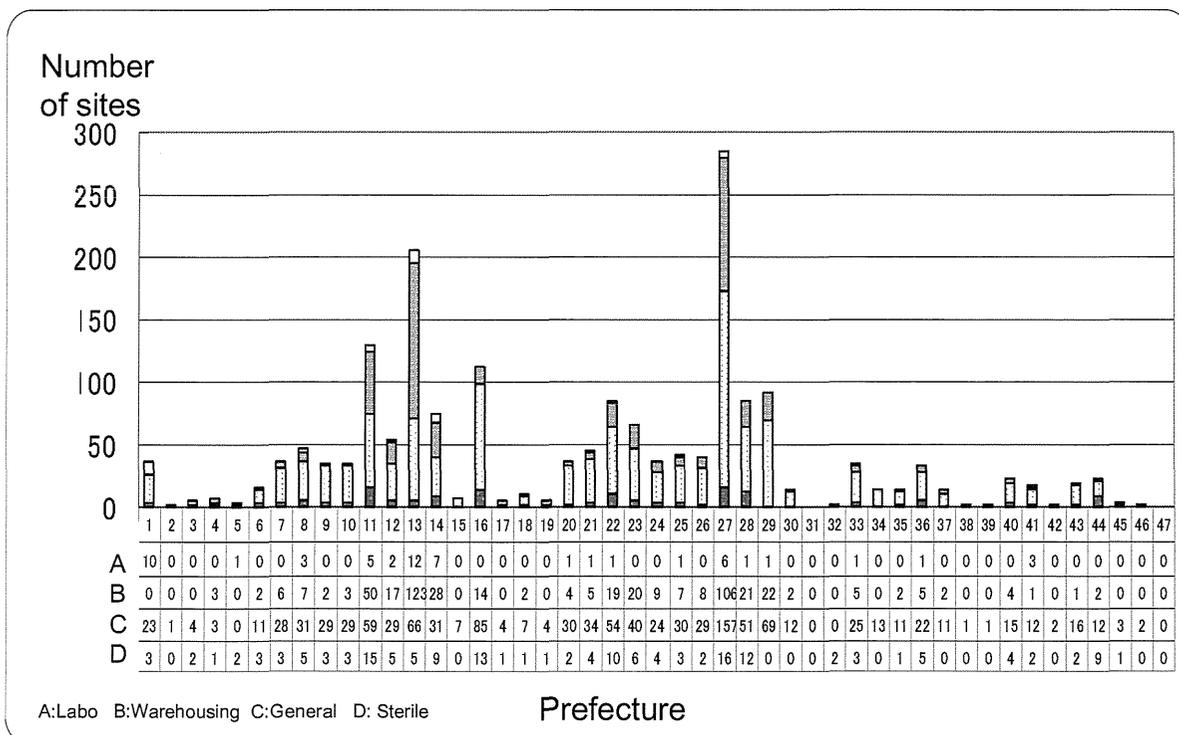
Thoroughly checked: 2points, Checked: 1 point, Not checked: 0 point



## Survey on Japanese Inspectorates Quality Systems

- PMDA and 47 prefectural inspectorates responded
- Items surveyed : status of establishment of quality system in each inspectorate, number of inspectors and their experience, status of training, contents of inspection (items inspected, spent time for each site)、number of sites to be inspected, number of inspections done during the survey period

### Number of sites in each prefecture



## **Gap analysis on GMP requirement**

- Gap analysis has been carried out by PMDA in cooperation with industries.(Japanese guidelines such as GMP Ordinance, GMP notification, Japanese Pharmacopeia and MHLW Science Study Report,etc.)

Findings,

(1) No major gap has been admitted, yet, there is a need to systematize current guidelines for better understandings.

(2) Since medicinal gases and some of plant origin products are not included in GMP by current regulations, necessary measures need to be taken for this matter.

## **Cooperation system among inspection authorities**

Following proposals from MHLW Study Group are currently under consideration.

- (1) combine 47 prefectural inspectorates into 7 blocks or so to facilitate mutual cooperation
- (2) Set up a “Trainer team ” in each block to share knowledge and technical skills of experts
- (3) Establish an “Coordination Party” with representatives from PMDA and each block to makes proposals to MHLW

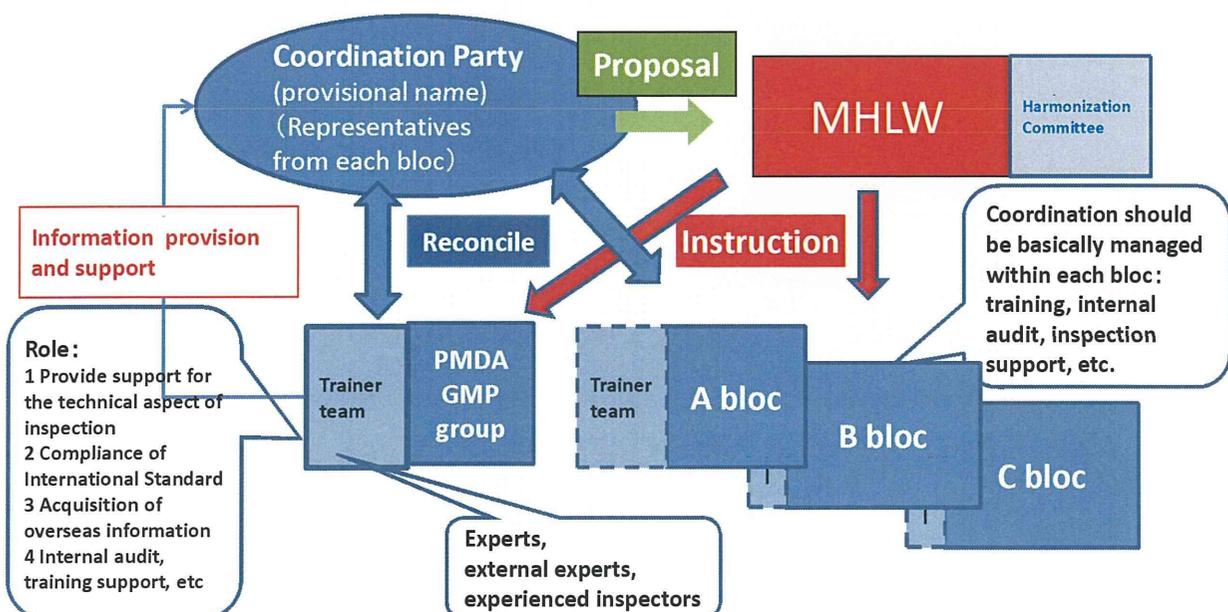
## Roles of “the Coordination Party”(draft)

- (1) Standardization of quality system of domestic inspection authorities (Revision of SOP, implementation of internal audit, etc. )
- (2) Consistent update on GMP guidelines
- (3) Draft of routine training, provision of training materials
- (4) Collection of information on international harmonization and provision of the information to each inspection authority
- (5) Holding of general meetings, etc.

### Immediate tasks :

- (1) Follow up on findings from gap analysis of guidelines
- (2) Preparation of application documents for PIC/s

## Cooperation scheme of Japanese GMP inspectorates (draft)



# Situation of Japanese GMP inspection

GMP/QMS Inspection Office  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.  
April 14, 2011

1

## GMP Inspection Authorities in Japan

Ministry of Health Labour and Welfare (MHLW)



Prefectural Governments  
( 47 Prefectures )



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

2

## Number of inspectors

**PMDA** **29** including Office Head and Director

**Prefecture** **Total 532 in 47 prefectures**  
 37 /532 are full time GMP inspector  
 others have concurrent responsibilities  
 with device inspection, etc.

3

## Assignment of inspection

	Japanese manufacturing site	Foreign site
<i>New Medicinal Products (preapproval and the 1<sup>st</sup> post approval inspection), Biological Products, Radio Pharmaceuticals</i>	<b>PMDA</b>	<b>PMDA</b>
<i>Other Medicinal Products</i>	<b>Prefecture</b>	<b>PMDA</b>

4