

目 次

I 総括研究報告書 1
	櫻井 信豪
II 分担研究報告書13
	櫻井 信豪

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 26 年度

総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：医薬品、医療機器、再生医療等製品（及び特性細胞加工物）及び医薬品添加剤の 4 つの分野の製造管理及び品質管理に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内の各ガイドライン等に取り込むことで、製造者や調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の製品を流通させることを目的とする。初年度のそれぞれの分野別の取り組み予定は次のとおり。

○医薬品 GMP ガイドライン

PIC/S 加盟後、国際統合した GMP を国内に浸透させるためには、製造所で抱えている問題等の現状を把握し、国際レベルの品質基準とのギャップを解析することの意義は大きい。本研究は、抽出された問題点に対し、系統的な管理モデルを作成し、製造所における効率的な運用を提案することで国際統合を促すことを目的とする。本年度は、まず、平成 25 年 8 月 30 日付で発出した改訂 GMP 施行通知に新たに盛り込んだ「品質リスクマネジメント」及び将来的に PIC/S GMP ガイドラインへの取り込みが予想される「ICH Q10」に着目し、これらについて国内製造所がどのように理解し、どのような点について理解が困難と考えているのかを把握するためのアンケート調査を行った。アンケート調査では、回答者の混乱を防ぐため、また結果の解析のし易さを考慮し、回答様式を基礎データ欄、Part 1～3 と分割した様式で実施することとした。次年度はこのアンケート結果を集計・考察し、国内製造者に理解を促す事例研究などに着手する予定。

○医療機器 QMS ガイドライン

医薬品医療機器法施行下における医療機器製造販売業者の改正 QMS 省令（以下、新 QMS）関連通知等の作成に協力すると共に、これらに対する製造販売業者等の対応が円滑に行われるべく、主に 3 つのテーマについて調査検討を行い、以下の成果を得た。

（1）医療機器製造販売業者の新 QMS の理解と受入れ体制の現状調査
医療機器関連の業界団体、県薬務課等の管理するメーリングリストおよび直接郵送により、全国の医療機器製造販売業者宛てに「QMS 体制についての現状調査 質問票」送付、FAX あるいは電子メールにて回答を得るという形式でアンケート調査を実施し、医療機器製造販売業 3533 社（平成 26 年 6 月現在）のうち、609 社から有効回答を得た。新 QMS に対する理解度、ISO13485 認証の取得状況は、第一種よりも、第二種、第三種製造販売業者の方が低い傾向が見られ、これらの業者のビジネス形態を考慮した品質マニュアルの構築事例の提供が、我が国の医療機器製造販売業の新 QMS への適切な対応を促すものと考えられた。

（2）医療機器製造販売業者による新 QMS の構築手法の検討
新 QMS 省令にて要求される製造販売業者を中心とした QMS 構築のあり方について検討し、標準的な QMS 構築に関する事例の提言を行った（品質マニュアル構築事例の作成）。比較的業界のニーズが高いと思われる輸入業者向け、及び保管製造業向けの

品質マニュアルの構築事例を作成するにあたり、①我が国の製造販売業者が採り得るビジネス形態の整理、②省令の要求事項ごとに調査適用であるか否かの評価（星取表の作成）、③製造販売業・登録製造所間の責任分担契約のあり方等の検討を行った。今年度は輸入業者向けの品質マニュアルの構築事例を医療機器産業連合会主催の承認認証関連講習会およびQMS講習会にて公表した。

（3）新QMS対応の監査手法の検討

製造販売業者を中心とする新QMSにおいては、QMSの各プロセスが複数の製造所に分かれて存在しており、マルチサイト監査の考え方が重要である。医療機器国際整合化会議GHTFでは2010年、GHTF/SG4/N83:2010「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のための指針」パート4：複数施設の監査を発行している。本研究班では当該指針文書を元に、新法下の調査要領通知における「QMS調査の具体的手順」案を作成し、最終的に通知として発出された。引き続き、事例研究を継続する予定。

○再生医療等製品GCTP（GTP）ガイドライン

医薬品医療機器法及び再生新法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。本年度の具体的な研究結果としては、本分野の海外規制当局による関連規制及び国際基準の内容及び運用に係る知見等を検討し、以下省令、通知類（（1）（2））の作成に貢献した。また、製造者（細胞培養加工施設等）の理解を深めるための構造設備基準に関するチェックリストの作成を行い、PMDAのHPに掲載した。

（1）医薬品医療機器法におけるGCTP省令、その施行通知並びに調査要領。

（2）再生新法における再生省令の施行通知。

引き続き、通知類などが適切に製造所等で運用できるようにQ&Aの作成を行い、浸透を図っていく予定。

○医薬品添加剤自主GMPガイドライン

医薬品添加剤の製造における品質管理は医薬品GMPを遵守することを目指しているが、製造所から製薬企業が受領するまでの輸送ルート、途中での保管などサプライチェーン下においても適切に管理され品質が保たれる必要があるため、参考となる次のGDP（Good Distribution Practice）関連ガイドラインを検討し、（3）の翻訳を行っている。

（1）WHO, Good Distribution Practice for Pharmaceutical Products(Annex 5, Technical Report Series 957, 2010)

（2）EU, Guidelines on Good Distribution Practice for Human Use

（3）US, <1079> Good Storage and Shipping Practices, USP

引き続き、国際標準を考慮しつつ、医薬品添加剤の品質確保に関する国内ガイドラインの整備を進める予定。

研究分担者

檜山行雄 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

木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

宮本裕一 埼玉医科大学

本研究にご協力を得た方々及び団体

（GMP関連）

日本製薬団体連合会 品質委員会の方々

(QMS 関連)

日本医療機器産業連合会の方々、薬事法登録認証機関協議会の方々、東京都、静岡県の
薬務主管部署の方々

(GCTP 関連)

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM のの方々

A. 研究目的

本研究の前身は研究代表者らが平成23年度から平成25年度まで実施した「GMP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究」（地球規模保健課題推進研究事業）であった。この3年間の研究成果として、医薬品GMPガイドラインの国際整合性確保については、国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体（PIC/S; Pharmaceutical Inspection Convention and Cooperation Scheme）のガイドラインの内容比較を行い、国際統合化に必要な内容を把握した上で、国内外の製薬業界、行政当局双方にとって利用しやすいよう、GMPガイドラインの国際化及び体系化を提案し、最終年の平成25年度にGMP施行通知の改訂及びその解説書的存在であるGMP事例集を改訂し、製薬業界、行政当局への国際レベルのGMPの浸透を促した。このことは間接的に我が国のPIC/S加盟の要件とされる“GMP調査員がPIC/S GMPガイドラインを活用する”ことを達成した。

一方、医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事が必要となっており、医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動向を調べて GMP 自主基準の提言整備を行った。

過去のこのような研究結果を礎に今年度は医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準（QMS）及び再生医療等製品（GTP: Good Tissue Practice、後に GCTP: Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice）の2分野を追加し、「GMP、QMS、GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合

化に関する研究」を開始することとした。

この2分野を追加した背景には薬事法の改正があった。改正薬事法は平成25年11月27日に公布され、特に医療機器及び体外診断用医薬品（以下、医療機器等）の特性を踏まえた改正が行われた。医療機器等の製造・品質管理方法の基準適合性調査（以下、QMS調査）についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、行政当局ともに、より国際整合性を高めたQMS規制への取り組みが要求されることとなった。これまで我が国の医療機器規制は、その物の製造に係る個々の製造所ごとに製造・品質管理要件としてQMS省令への適合を求めてきた面があることから、規制要求事項に応じた医療機器QMSの構築は、個々の製造業者が担ってきたという背景がある。一方、国際整合の観点から見ると、医療機器の製造・品質管理は、複数の製造所を含むシステムとして捉えて実施されており、そのQMS調査も複数製造所に跨って行われるのが一般的である。このような現状に鑑み、今般の改正では、医療機器の製造に係る全製造所を統括する製造販売業者に対して、QMS調査を要件化することとなった。また、このような広域的なQMSに対応すべく、QMS調査者もPMDA又は登録認証機関に集約されている。

一方、再生医療の分野では、平成25年に医薬品医療機器法及び再生新法が公布され、また平成26年にこの2法が施行された。これにより、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療分野における自由診療や臨床研究で使用される特定細胞加工物について、これらの品

質を確保するため、製造所における製造管理及び品質管理に対する規制が新たに講じられることとなった。これを踏まえ、本研究班では、医薬品医療機器法及び再生新法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。

以上のように医療機器等と再生医療等製品の分野における改正点は大きく、また、平成26年11月25日までに医薬品医療機器法、再生新法を共に施行する必要があったことから、本研究班は厚生労働省が主体となって実施した施行作業、すなわち省令、通知等の行政文書作成に協力した。また、新制度の理解を促すための参考事例やQ&Aの作成を目的とした。

一方、医薬品のGMPについては大きな制度改正はなかったものの平成25年度の施行通知改正で盛り込んだ「品質リスクマネジメント」と、今後、重要な概念としてPIC/S GMPガイドライン等で検討が進められているICH Q10（「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（平成22年2月19日付課長通知））の製造所への浸透度を確保することを本研究の目的とした。医薬品添加剤については、流通時の品質確保が重要な要素であり、海外で規定されているGDP（Good Distribution Practice）を調査することとした。

B. 研究方法

当研究班は、4つの分野からなることから、医薬品、医療機器等、再生医療等製品、

医薬品添加剤の順に以下のとおり、研究方法、研究結果、結論を取り纏めた。

（GMP）

B-1. 品質リスクマネジメントやICH Q10で提唱されている医薬品品質システムの活用に関するアンケートの作成

平成25年の施行通知改訂で新たに要件化した”品質リスクマネジメント”及び今後、グローバルで活用が進められる“医薬品品質システム”について、国内製造所における理解度、実際の取り組み状況を把握するため、アンケートを実施する予定である。そのアンケート内容の作成を行った。実際のアンケートの設問内容については、業界団体等として日本製薬団体連合会の品質委員会のメンバー及び（独）医薬品医療機器総合機構内のレギュラトリーサイエンス研究として品質管理部の部員の協力を得た。

B-2. 製品品質の照査の報告書の記載例の作成

既に平成25年度厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業「医薬品・医薬品添加剤のGMPガイドラインの国際整合化に関する研究（研究代表者 櫻井信豪）」において記載事例案が取り纏められたため、これを元に厚生労働省からの事務連絡として発出することを実施した。

B-3. GMP/GDP inspectors working groupへの参加

欧州各国のGMP査察当局が参加しGMPガイドラインの作成等の協議を行って

る GMP/GDP inspectors working group に参加し、情報収集を行った。

(QMS)

本研究では医療機器等の制度改正を進める厚生労働省の施行作業に(独)医薬品医療機器総合機構内のレギュラトリーサイエンス研究として品質管理部部員が協力し実施した他、医療機器産業連合会所属の業界団体と薬事法登録認証機関協議会の代表者及び品質管理部部員からなる研究班を組織し取り組んだ。この研究班にはオブザーバーとして東京都及び静岡県の薬務主管部署の担当者も参加した。組織化した研究班で実施した作業は以下の3つである。

B-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 規制への対応状況の調査

制度改正を進める中、QMS の主体となる医療機器製造販売業者の実態把握をアンケート方式で行うこととした。

B-5. 製造販売業者の QMS 構築に資する品質マニュアルの構築事例の作成

改正 QMS 省令にて要求される製造販売業者を中心とした QMS 構築のあり方について検討し、標準的な QMS 構築に関する事例の提言を行った(品質マニュアル構築事例の作成)。

B-6. 改正 QMS 省令に基づく QMS 調査手法の検討

医療機器国際整合化会議 GHTF では2010年、GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法

的監査のための指針」パート4:複数施設の調査を発行している。本研究班では当該指針文書を元に、新法下の調査要領通知における「QMS 調査の具体的手順」案を作成した。

(GCTP)

本研究は再生医療等製品、特定細胞加工物の制度改正を進める厚生労働省の施行作業に(独)医薬品医療機器総合機構内のレギュラトリーサイエンス研究として品質管理部部員が協力し実施した他、日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM の3団体と GCTP 調査当局である(独)医薬品医療機器総合機構及び国立医薬品食品衛生研究所の代表者が、次の研究を進めた。

B-7. 医薬品医療機器法における GCTP 省令、GCTP 施行通知及び Q&A 案作成

医薬品医療機器法に基づく、再生医療等製品の製造管理/品質管理に関する省令(GCTP 省令)及び施行通知(GCTP 施行通知)を作成協力したのち、業界3団体より募集した質問を基に Q&A の作成を行った。

B-8. 再生新法関連の施行通知

再生新法の“特定細胞加工物の製造における、構造設備並びに製造管理/品質管理に関する省令”の運用については、医薬品医療機器法下の GCTP 施行通知との一貫性を考慮しつつ、また、医師または歯科医師の監視下で実施される再生医療特有の事項を勘案し施行通知案を作成した。

B-9. 再生新法関連者に対する構造設備要件チェックリスト作成

再生新法の対象となる医療機関や外部の細胞培養加工施設に関しては従来の薬事法での製造管理及び品質管理に関する知識が少ないこともあり、理解を促すために施行規則で定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリストを作成した。

(医薬品添加剤)

B-10. GDP の比較検討

医薬品添加剤は流通過程においても品質の保証と GMP と同等な基準で運営する必要があり、海外規制では以下のような GDP に関するガイドラインが発出されている。

- ・ IPEC: IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients

- ・ USP <1197> GOOD DISTRIBUTION PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS

これらの文書を比較し、GDP システムの検討を行っている。

C. 研究結果

(GMP)

C-1. 品質リスクマネジメントや ICH Q10 で提唱されている医薬品品質システムの活用に関するアンケートの作成

アンケートについては、回答様式を基礎データ欄、Part 1~3 と分割した様式で作成し、平成 27 年 2 月 18 日に PRISE-NET (<https://www.praise-net.jp/>)

上で公開し、締め切り日は、平成 27 年 3 月 18 日とした。来年度の本研究班で結果を解析する予定。

C-2. 製品品質の照査の報告書の記載例の作成

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業「GMP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究 (研究代表者 櫻井信豪)」における記載事例案を元に厚生労働省の確認を経て平成 26 年 6 月 13 日付けで事務連絡として発出された。

C-3. GMP/GDP inspectors working group への参加

ロンドンの欧州医薬品庁 (EMA) で開催された第 77 回 GMP/GDP 査察官会議 (77th Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group) にオブザーバー参加し、欧州 GMP ガイドラインの改訂状況を把握した他、懸案事項に関する議論を通じ、今後の EU での規制の方向性の情報収集を行った。

(QMS)

C-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 規制への対応状況の調査

全国の医療機器製造販売業者に対し、医療機器産業連合会及び各県薬務主管部の管理するメーリングリスト等を用い、QMS 体制についての現状調査質問票を送付、FAX 又は電子メールにて直接回答を得た。回答は設問ごとに集計、グラフ化するとともに、以下 χ^2 検定が可能な質問項目については、有意水準 5% 以下にて関連分析を行った。

C-5. 製造販売業者の QMS 構築に資する品質マニュアルの構築事例の作成

業界団体からの要望が多かった輸入業者向けの品質マニュアルの構築事例を作成し、まずは医療機器産業連合会主催の第 28 回医療機器・体外診断用医薬品 QMS 講習会(大阪会場:平成 26 年 11 月 7 日、東京会場:平成 26 年 11 月 13 日)にて公表した。その後、(独) 医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載した。

(<http://www.pmda.go.jp/operations/honin/info/iryokiki/qms-model.html>)

C-6. 改正 QMS 省令に基づく QMS 調査手法の検討

GHTF/SG4/N83:2010「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のための指針」パート 4:複数施設の調査の和訳及び本文書の考えを踏まえた新制度下の QMS 調査の指針とすべく「QMS 調査の具体的手順」案を作成し、厚生労働省に提案した結果、最終的に平成 26 年 10 月 24 日薬食監麻発第 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」に反映された。

(GCTP)

C-7. 医薬品医療機器法における GCTP 省令、GCTP 施行通知及び Q&A 案作成

再生医療等製品は、製品固有の特性に応じた製造管理/品質管理の方法を具体的に特定・確立し、運用することが、製品品質を実現するために重要な要素である。そのような背景から、製造所の品質システムのみならず製品固有の管理方法を重要な観点とする GMP 省令をベースにして、GCTP 省令を策定した。同時に、グローバルな GMP ガイドラインとの整合化を検討した結果、GCTP 省令は、GMP 省令ではカ

バーしておらず、平成 25 年に GMP 施行通知改訂で手当てした、「品質リスクマネジメント」及び「製品品質の照査」を含むものとなった。さらに、承認前に十分な製造実績を集めるのが困難な場合があるという、再生医療等製品特有の事情を踏まえて製造の恒常性を確認するための、「ベリフィケーションの概念」を追加した。さらに、この省令の要件を適切に実施するための逐条解説を含む厚生労働省監視指導麻薬対策課長通知が、平成 26 年 10 月 9 日に発出された。

また、GCTP 調査当局が製造所の GCTP 省令への適合状況を確認するための調査方法を定めた GCTP 調査要領については、現行の GMP 調査要領を参考に作成し、最終的に、平成 26 年 10 月 9 日に厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

さらに新制度下で実際の運用ベースの Q&A 作成に着手することし、業界団体(製薬協、MTJAPAN、FIRM)との意見交換を開始した。平成 27 年度は具体的な運用を示す Q&A の作成を引き続き行う予定である。

C-8. 再生新法関連の施行通知

GCTP 施行通知との一貫性を考慮し、再生新法の下、医師または歯科医師の監視下で実施される特定細胞加工物の製造管理/品質管理に特有の事項を勘案し、再生新法省令の施行通知案を厚生労働省に協力して作成した。その結果は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱い

について（医政研発 1031 第 1 号 平成 26 年 10 月 31 日）として発出された。

C-9. 再生新法関連者に対する構造設備要件チェックリスト作成

再生新法の対象となる医療機関や外部の細胞培養加工施設に関しては、従来の薬事法での製造管理及び品質管理に関する知識が少ないこともあり、理解を促すために施行規則で定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリストを作成し、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載した。

（http://www.pmda.go.jp/operations/honin/info/iyaku/file/checklist_20141121.pdf）

（医薬品添加剤）

C-10. GDP の比較検討

海外規制の GDP に関する以下のガイドラインを比較検討した。

- 1) IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients
- 2) USP <1197> GOOD DISTRIBUTION PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS

さらに米国局方である USP の GDP 基準書の一部を翻訳し、比較検討を引き続き行っている。

D. 考察

（GMP）

本研究では、国内の中小の医薬品製造所も含め、グローバルな品質保証体制を構築することを目的に、本年度は事務連絡「製品品質の照査報告書記載例について」を発出したが、今後、実施中のアンケ

ートを通して、現在国内の医薬品製造所が抱える具体的な問題点を抽出し、その問題を解決した上で、品質リスクマネジメント及び ICH Q10 の概念の運用を実体化するための GMP 管理モデル事例を示すことが有用と考えている。

（QMS）

アンケートの結果から、第一種及び第二種医療機器製造販売業の回答者の中にも、新法の内容を「ほとんど知らない」とする方々が 10-20%、ISO 認証を「両方取得していない」とする方々が、30-50%程度を占めており、QMS の構築を製造業者任せになっていた背景が垣間見られた。一方、第三種医療機器製造販売業者群は新法に対する理解が他の業種と比較して、格段に低い傾向にあり、また ISO 13485 のベースとなる ISO 9001 認証も取得していないことが明らかになった。第三種医療機器製造販売業者からのアンケート回収率は、約 14%と他業種のそれよりも低かったにもかかわらず、このような関連が見られたことは、当該業種の改正 QMS 省令への対応は、必ずしも円滑にはいかないことを示唆しており、限定第三種医療機器製造販売業制度により、適用除外とする要求事項を設けたことは、初期の混乱を避けるための妥当な措置であったと考えられる。

またアンケート調査結果から、この第三種医療機器製造業販売者は国内の自社製造所にて組み立て工程を持たない、すなわち旧輸入販売業の業態が多いことを意味していると思われたが、他業種との間で関連分析を行った結果、第一種医療

機器製造販売業が、むしろ他業種よりも、国内に組み立て工程を持たない傾向にあった。国内の高度管理医療機器が、輸入品に依存している現状にあることが、本分析結果からも理解でき、輸入販売業を対象とする品質マニュアルの構築事例を先行させて検討したのはタイムリーであった。

今回、第三種医療機器製造販売業からのアンケート回収率が極めて低かったことから、次年度は訪問調査等により、医療機器製造販売業等の実態を把握した事例作成や保管業者の品質マニュアル事例構築を行う予定である。さらに新制度化で高度管理医療機器の調査を行うようになった登録認証機関と(独)医薬品医療機器総合機構との調査手法のすり合わせにより、両者の調査スキルの向上も図る必要があると考えている。

(GCTP)

本研究では、医薬品医療機器法の施行に関する通知等の作成協力を進めたが、再生医療等製品の条件付き期限付き早期承認制度のもとでの製品品質を十分に確保するために、現行 GMP の追加要件である”品質リスクマネジメント”や”製品品質の照査”を盛り込み、運用を求めている。一方、再生医療等製品の特性を考慮すると医薬品と同等の実生産規模のバリデーションが実施できない場合も想定され、”ベリフィケーション”の概念を盛り込んだ。この考えは元々、治験薬の製造番号毎の品質確保に関する考えであるが、これに”品質リスクマネジメント”や”製品品質の照査”を同時に

求めることで、流通させる再生医療等製品の品質確保の堅牢性を高めるシステムを提案している。今後は、製造所での“製品品質システム”構築の推進と再生新法分も含め、運用ベースの Q&A 作成を進める予定である。

(医薬品添加剤)

医薬品添加剤の国内製造においては、GMP に準じた自主的な基準を遵守することにより品質保証を充実し、医薬品の品質へ貢献してきた。この医薬品添加剤を医薬品メーカーへ確実に届けるためには流通過程においても品質を保証する必要があり、今回調べた IPEC 及び USP の基準書において、製造時と同様な水準での基準で実施していることが判った。日本のサプライチェーンマネジメントにおいての取り込みを今後の検討課題としたい。

E. 結論

医薬品、医療機器等、再生医療等製品、医薬品添加剤のいずれも世界各国で製造が行われ、グローバルな製造管理及び品質管理の基準が作成され、技術の進歩による改訂作業も絶えず行われている。我が国の基準においても最新のグローバル基準を取り込むことはもちろんのこと、我が国から諸外国へ提案しグローバル基準作成に寄与することも必要である。この活動を継続的に実施することは、流通するそれぞれの製品の品質保証や品質確保に直結し、最終的に使用者の安心、安全を高めることができる。これは行政の大切な役割である。各々の製造者は様々であり十分なリソースが確保されている場

合もあれば、そうで無い場合もある。本研究ではなるべく中小の企業にもグローバル基準が浸透するよう考慮し、事例等の策定に取り組んでいきたいと考える。このように業界全体の底上げを進めると共に、間接的に国内製品の海外輸出にも貢献できることを期待する。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

各分担研究報告書に記載。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

平成 26 年度の本研究報告書は 4 つの分野で膨大な量となったため、医薬品と医薬品添加剤、医療機器等、再生医療等製品の 3 分冊として各分野で活用し易いものとした。

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 26 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：

平成 26 年に医薬品医療機器法及び再生新法が施行され、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療で使用される特定細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が、新たに講じられることとなった。我々は、これらの法律に関する省令、施行通知等の作成に貢献すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。

1 年目の研究として、本分野の海外規制当局による関連規制及び運用に係る知見等を検討し、医薬品医療機器法における GCTP 省令の作成に協力した。GCTP 省令は、医薬品 GMP 省令をベースにしながら、再生医療等製品特有の事情を踏まえ検討した。その結果、GCTP 省令は、GMP 省令ではカバーされていない、「品質リスクマネジメント」、「製品品質の照査」及び「ベリフィケーションの概念」を取り込むものとなった。さらに、GCTP 施行通知の Q&A 事務連絡案を策定し、上記通知の詳細な解説を行うと共に、調査当局が製造所の GCTP 省令への適合状況の確認をするための調査方法を定めた GCTP 調査要領を策定した。

我々はまた、再生新法下における構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について定めた省令の施行通知の策定に協力した。この再生新法省令の施行通知は、基本的には、GCTP 施行通知と同じ枠組みで策定された。このことは、医療として提供される再生医療等技術が、医薬品医療機器法下で承認を受ける再生医療等製品にスムーズに移行することを可能にするという政策の推進に非常に有用であると考えられる。さらに、この省令の具体的な解釈を提供する目的で、再生新法省令の定める細胞培養加工施設の構造設備要件に関するチェックリストを作成し、PMDA の HP に掲載した。

今後も引き続き、医薬品医療機器法の要件の実施に関する Q&A を策定し、具体的な解説を行う等の取り組みを行う予定である。同時に、PIC/S ガイドラインをはじめとする国際基準の改訂動向を踏まえた国際整合性確保に必要な知見等を提供し続けることも必要である。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM の方々

A. 研究目的

平成 26 年に医薬品医療機器法及び再生新法が施行され、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療で使用される特定細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が、新たに講じられることとなった。これを踏まえ、櫻井班は、研究 1 年目においては、医薬品医療機器法及び再生新法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。

B. 研究方法

当研究班は、業界 3 団体(日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM)と、GCTP 調査当局である(独)医薬品医療機器総合機構及び国立医薬品食品衛生研究所の代表者から組織している。

研究 1 年目は、4 回の会議開催における討議及びメール等での意見交換を通じて、施行通知等の策定について検討した。

B-1 医薬品医療機器法における GCTP 省令、GCTP 施行通知、GCTP 施行通知の Q&A 事務連絡並びに調査要領

医薬品医療機器法に基づく、再生医療等製品の製造管理／品質管理に関する省令(GCTP 省令)の策定に協力する。また、GCTP 省令の要件を順守するための運用に関する解説を含む施行通知(GCTP 施行通知)を策定する。さらに、業界 3 団体より募集した意見を基に、GCTP 施行通知の Q&A

事務連絡案を策定する。また、GCTP 調査当局が、製造所の GCTP 省令への適合状況確認をするための調査方法を定めた、GCTP 調査要領を、GMP 調査要領(平成 24 年 2 月 16 日 薬食監麻発 0216 第 7 号)を基に、GCTP 特有の要素を勘案して策定する。

B-2 再生新法省令の施行通知

特定細胞加工物の製造における、構造設備並びに製造管理／品質管理に関する省令(再生新法省令)の運用について解説した施行通知を、GCTP 施行通知との一貫性を考慮しつつ、医師または歯科医師の監視下で実施される再生医療特有の事項を勘案して策定する。

B-3 再生新法省令の定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリスト

細胞培養加工施設の製造業許可を取得しようとする者及び取得した者が、細胞培養加工施設の適切な構造設備の構築及び運用を行うことができるように、再生新法の省令及び施行通知で規定される細胞加工施設の構造設備の各要件について理解を促進するため、各要件の主旨及び必要性について解説したチェックリストを作成し、さらに周知を図る。

C. 研究結果

医薬品医療機器法における GCTP 省令、GCTP 施行通知、GCTP 施行通知の Q&A

事務連絡案及び GCTP 調査要領の策定並びに、再生新法の施行通知及び構造設備の要件に関するチェックリストの検討結果は以下のとおりである。

C-1 医薬品医療機器法における GCTP 省令、GCTP 施行通知、GCTP 施行通知の Q&A 事務連絡案並びに調査要領

GCTP 省令は、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（厚生労働省令第 93 号）」として厚生労働省より発出された¹⁾。再生医療等製品は、製品固有の特性に応じて製造管理／品質管理の方法を具体的に特定・確立し、運用することが、製品品質を実現するために重要な要素である。そのような背景から、製造所の品質システムのみならず製品固有の管理方法を重要な観点とする GMP 省令をベースにして、GCTP 省令を策定した。同時に、PIC/S の GMP ガイドラインとの整合化を検討した結果、GCTP 省令は、GMP 省令ではカバーされていない、「品質リスクマネジメント」及び「製品品質の照査」を含むものとなった。さらに、承認前に十分な製造実績を集めるのが困難な場合があるという、再生医療等製品特有の事情を踏まえて製造の恒常性を確認するための、「ベリフィケーションの概念」を追加した。

GCTP 省令の施行通知²⁾は、この省令の要件を適切に実施するための逐条解説を含む厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知として、平成 26 年 10 月 9 日に発出された。

さらに、GCTP 施行通知に関して、業界 3 団体より意見を募集、検討した結果を、Q&A 事務連絡(案)³⁾としてまとめ、上記規

制の運用について、より詳細な運用や解釈について明示した。この事務連絡を、厚生労働省監視指導・麻薬対策課から発出する見込みである。

また、GCTP 調査当局が製造所の GCTP 省令への適合状況を確認するための調査方法を定めた GCTP 調査要領は、平成 26 年 10 月 9 日に厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知として発出された⁴⁾。

C-2 再生新法省令の施行通知

GCTP 施行通知との一貫性を考慮し、再生新法の下、医師または歯科医師の監視下で実施される特定細胞加工物の製造管理／品質管理に特有の事項を勘案し、再生新法省令の施行通知を作成した。その結果は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて（医政研発 1031 第 1 号 平成 26 年 10 月 31 日）として発出された⁵⁾。

C-3 再生新法省令の定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリスト

再生新法省令の定める細胞培養加工施設の構造設備の許可要件の規定に関する解釈を示したチェックリストを作成し、平成 26 年 11 月 21 日付で、(独) 医薬品医療機器総合機構 HP に掲載した⁶⁾。このチェックリストは、細胞培養加工施設及び再生医療等の提供医療機関等にとって、構造設備の要件に適應するための理解を深めることに寄

与するものとなる。

同時に、再生新法の要件の実施について、理解を促すための講演を行った⁷⁸⁾。

D. 考察

平成 26 年に医薬品医療機器法及び再生新法が施行された。我々は、これらの法律の要件の適切な実施について解説する通知類が必要であると認識した。

我々はまず、医薬品医療機器法の定める、再生医療等製品の構造設備並びに製造管理／品質管理の基準に関する省令(GCTP 省令)の策定に協力した。この GCTP 省令は、医薬品の製造管理／品質管理の方法を規定した GMP 省令をベースに策定した。欧州 EMA では、再生医療等製品(欧州では「ATMP(Advanced Therapy Medicinal Products)」)の製造管理／品質管理の基準は GMP に含まれており、さらに、米国 FDA においても、GMP の基準に類似した GTP(Good Tissue Practice)が策定されている。本邦の GCTP 省令の策定方針はこれら国際的な概念と類似するものであるといえる。同時に、PIC/S との整合化及び再生医療等製品特有の事情を勘案し、GMP 省令ではカバーされていない、「品質リスクマネジメント」、「製品品質の照査」及び「ベリフィケーションの概念」を GCTP 省令に取り込んだ。

また、我々は、GCTP 省令の適切な運用方法を解説する施行通知(GCTP 施行通知)の策定を行うと共に、再生新法下の、特定細胞加工物の製造における構造設備並びに製造管理／品質管理に関する省令の具体的な運用を含む施行通知(再生新法省令の施行通知)を、GCTP 施行通知をベースに作成し

た。これら二つの施行通知は、医師または歯科医師の監視下で行われる再生医療等技術特有の事項を勘案しつつも、医薬品医療機器法の下で製造される再生医療等製品と再生新法下で製造される細胞加工物の製造管理及び品質管理の方法が、同じ枠組みの中で実施できるよう整合性を取った。そのことは、医療として提供される再生医療等技術が、医薬品医療機器法下で承認を受ける再生医療等製品にスムーズに移行することを可能にするという政策の推進に非常に有用であると考えている。

GCTP 調査要領は、調査の具体的手法については GMP 調査要領と整合性をとりつつ、GCTP 特有の製造管理／品質管理の確認項目を含めるものとなった。

再生新法における再生新法省令の定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリストは、再生新法の施行に伴い、特定細胞加工物の製造に関する規制を新たに受ける再生医療の提供医療機関等に対して、構造設備基準の主旨及び必要性についての解説を提供するものとなった。

E. 結論

平成 26 年に医薬品医療機器法及び再生新法が施行され、我が国において製造販売・使用される再生医療等製品／特定細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が、新たに講じられることとなった。

研究 1 年目においては、GCTP 省令、施行通知等の作成に貢献すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。その結果、計画どおり、施行までに通知類も含め

発出した。

これらの通知類は、医薬品医療機器法及び再生新法の定める要件の具体的実施方法を解説したもので、再生医療等製品を製造・販売する業者及び再生医療等の提供医療機関等にとって大変有用なことであると考える。今後も、医薬品医療機器法及び再生新法の要件の実施に関する Q&A を策定し、具体的な解説を行う等の取り組みが継続的に必要であると考え。同時に、PIC/S ガイドラインをはじめとする国際基準の改訂動向を踏まえた国際整合性確保に必要な知見等を提供し続けることも必要である。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

研究班の検討に基づき発出された省令、通知、その他発表資料

- 1) 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (GCTP 省令)
(平成26年8月6日付け厚生労働省令第93号)
- 2) 再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて
(平成26年10月9日付け薬食監麻発1009 第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)
- 3) GCTP 施行通知のQ&A 事務連絡(案)
厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡(案)
- 4) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

GCTP 調査要領について

(平成26年10月9日付け薬食監麻発1009 第4号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)

- 5) 「再生医療等の安全性確保に関する法律」、「再生医療等の安全性確保に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性確保に関する法律施行規則」の取扱いについて
(平成26年10月31日付け医政研発1031 第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)
- 6) 再生医療等の安全性確保法における細胞培養加工施設の構造設備基準チェックリスト
(平成26年11月21日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部HP掲載)
- 7) 講演：(公財)先端医療振興財団主催セミナー
第1回PMDA薬事戦略部部員研修センター セミナー
バイオ医薬品・再生医療等製品の製造管理・品質管理～再生医療等製品の新たな制度の状況～
(平成26年7月4日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部)
- 8) 講演：英国総領事館主催 英国再生医療セミナー
日本での再生医療分野の新たな規制の状況について
(平成26年7月10日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部)

添付資料

- 1) 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (GCTP 省令)
(平成26年8月6日付け厚生労働省令第93号)
- 2) 再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、

- 「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて
(平成26年10月9日付け薬食監麻発1009第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)
- 3) GCTP 施行通知のQ&A 事務連絡(案)
厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡(案)
- 4) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 GCTP 調査要領について
(平成26年10月9日付け薬食監麻発1009第4号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)
- 5) 「再生医療等の安全性確保に関する法律」、「再生医療等の安全性確保に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性確保に関する法律施行規則」の取扱いについて
(平成26年10月31日付け医政研発1031第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)
- 6) 再生医療等の安全性確保法における細胞培養加工施設の構造設備基準チェックリスト
(平成26年11月21日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部HP掲載)
- 7) 講演：(公財)先端医療振興財団主催セミナー 第1回PMDA薬事戦略相談連携センター セミナー
バイオ医薬品・再生医療等製品の製造管理・品質管理～再生医療等製品の新たな制度の状況～
(平成26年7月4日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部)
- 8) 講演：英国総領事館主催 英国再生医療セミナー
日本での再生医療分野の新たな規制の状況について
(平成26年7月10日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部)

○厚生労働省令第九十三号

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号）第二十三条の二十五第二項第四号（同法第二十三条の三十七第五項において準用する場合を含む。）の規定に基づき、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令を次のように定める。

平成二十六年八月六日

厚生労働大臣 田村 憲久

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

（趣旨）

第一条 この省令は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「法」という。）第二十三条の二十五第二項第四号（法第二十三条の三十七第五項において準用する場合を含む。以下同じ。）の厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。

（定義）

第二条 この省令で「製品」とは、製造所の製造工程を経た物（製造の中間工程で造られたものであって、

一頁

以後の製造工程を経ることによって製品となるもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。）をいう。

2 この省令で「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。以下同じ。）をいう。

3 この省令で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料（以下「製品等」という。）の一群をいう。

4 この省令で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。

5 この省令で「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。

6 この省令で「ベリフィケーション」とは、製造手順等が期待される結果を与えたことを確認し、これを文書とすることをいう。

7 この省令で「清浄度管理区域」とは、製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）のうち、製品等（無菌操作により取り扱う必要があるものを除く。）の調製作業を行う場所及び滅菌される前の容器等が

作業所内の空気に触れる場所をいう。

8 この省令で「無菌操作等区域」とは、作業所のうち、無菌操作により取り扱う必要のある製品等の調製作業を行う場所、滅菌された容器等が作業所内の空気に触れる場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所をいう。

9 この省令で「ドナー」とは、再生医療等製品の原料となる細胞又は組織を提供する人（臓器の移植に関する法律（平成九年法律第四百号）第六条第二項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。）をいう。

10 この省令で「ドナー動物」とは、再生医療等製品の原料となる細胞又は組織を提供する動物をいう。

11 この省令で「品質リスクマネジメント」とは、製品の初期開発から製造販売が終了するまでの全ての過程において、製品の品質に対するリスクについて適切な手続に従い評価、管理等を行うことをいう。

12 この省令で「照査」とは、設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することをいう。
(適用の範囲)

第三条 再生医療等製品の製造販売業者又は法第二十三条の三十七第四項に規定する選任外国製造再生医療

三頁

等製品製造販売業者は、この省令の規定に基づき、製造業者及び法第二十三条の二十四第一項に規定する再生医療等製品外国製造業者（以下単に「再生医療等製品外国製造業者」という。）（以下「製造業者等」という。）に製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わせなければならない。

2 製造業者等は、この省令の規定に基づき、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和三十六年厚生省令第一号。以下「施行規則」という。）第百三十七条の五十八に規定する製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。

3 法第八十条第三項の輸出用の再生医療等製品の製造業者は、この省令の規定に基づき、輸出用の再生医療等製品の製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。

(品質リスクマネジメント)

第四条 製造業者等は、製造所における製品の製造管理及び品質管理を行うに当たっては、品質リスクマネジメントの活用を考慮するものとする。

(製造部門及び品質部門)

第五条 製造業者等は、製造所ごとに、法第二十三条の三十四第四項に規定する再生医療等製品製造管理者