

201427003A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等規制調和・評価研究事業

医薬品の品質ガイドラインの実施に係る品質試験  
及び試験実施機関の品質システム等に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四方田 千佳子

平成 27 年(2015)5 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

医薬品の品質ガイドラインの実施に係る品質試験及び試験実施機関の品質システム等に関する研究

四方田千佳子 ----- 1

### II. 分担研究報告書

#### 1. 公的試験機関における品質システム

香取 典子 ----- 5

添付資料 1 平成 25 年医薬品等の公的認定試験検査機関としての活動報告

添付資料 2 国立医薬品食品衛生研究所と OMCL 体制の概要

#### 2. 品質システムにおける製剤特性評価に関する研究

伊豆津 健一 ----- 21

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業に係る研究事業）  
医薬品の品質ガイドラインの実施に係る品質試験及び試験実施機関の  
品質システム等に関する研究  
平成 26 年度 総括研究報告書  
研究代表者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

## 研究要旨

公的認定試験機関における品質システム GMP 調査に関する協力の枠組みとして 41 カ国が参加する GMP 査察国際団体 (PIC/S) への我が国の加盟申請をうけ、公的試験検査機関の GMP 基準及び査察業務に関する品質システムに関して、前年度までの研究から整備された体制や運用のフォローアップを目的とした検討を行い、PIC/S 加盟への対応と、国際流通医薬品の品質保証のあり方を考察した。地方衛生研究所と国立衛研からなる試験機関群を公的試験検査機関 (OMCL) とした品質システムの構築など多面的な対応が実を結び、7 月に日本の PIC/S 加盟が承認された。

品質システムにおける製剤特性評価 NBCD (複雑な構造または機能特性を持つ化学薬品) ジェネリック医薬品の品質確保に関する調査から、課題となる製剤を対象とした品質評価法の整備や、同等性評価法についてのガイダンス設定と GMP 上での管理促進など、複合的なシステム整備の重要性が示された。また高機能製剤の主要な品質変動要因となる乾燥工程に関する技術動向解析から、減圧と電磁波を活用したハイブリッド型乾燥の進歩を確認するとともに、凍結乾燥製剤の分子レベルにおける成分混合性の制御が品質保持の有用手段となることを示した。

キーワード: 公的試験機関、品質システム、後発医薬品、PIC/S

### 分担研究者

香取典子 国立医薬品食品衛生研究所薬品部  
伊豆津健一 国立医薬品食品衛生研究所薬品部  
四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

### A. 研究目的

医薬品の国際的流通に対応した GMP 査察団体の国際協調組織である PIC/S への日本の加盟や、ジェネリック医薬品の使用が急増するなかで、適切な品質システムの構築に向けて PIC/S に対応した公的試験検査機関 (OMCL) の体制整備と、科学的根拠に基づく製剤評価法の運用について検討した。

公的認定試験機関における品質システム 医薬品の国際的流通が進む中、GMP 査察団体の国際協調組織である The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) を通じ、国際協働が欧州を中心に米国をふくめ約 40 の加盟国により進められている。研究開始時点において、我が国も PIC/S

への加盟を目指しており、加盟条件に含まれる GMP 査察における公的試験検査機関 (Official Medicines Control Laboratory; OMCL) として、各都道府県の GMP 査察に対応する地方衛生研究所 (地衛研) と国 (PMDA) が行う GMP 査察に対応する国立医薬品食品衛生研究所 (国衛研) および国立感染症研究所 (感染研) が該当する。本分担研究では日本共通の品質マニュアル及び共通の手順書の作成を通じ、国際基準を満たした公的試験検査機関の品質システム構築を目的とするとともに、査察システムとの連携手法の提案を目的とした。

品質システムにおける製剤特性評価 凍結乾燥製剤は、溶液での安定性確保が適さない先端的な DDS 医薬品やバイオ医薬品の広範な活用を可能に向けた手段として重要性が増している。本研究では凍結乾燥製剤の品質確保に向けた基盤構築を目的に、一次乾燥過程における氷晶と固体相の挙動に関する評価法となる顕微 X 線 CT スキャンを用いた構造解析、無線型プローブを用いたプロセス中の温度計測、および処方成分の混合性と結晶化の関係を検討した。さらに、X 線顕微 CT ス

キャン装置の分解能を活用し、凍結乾燥固体の評価に最も重要と考えられる個別の氷晶跡の構造把握等を試みた。

## B. 研究方法

(倫理面への配慮)

特になし。

### B-1. 公的認定試験機関における品質システム

海外の各国の分析バリデーションの状況について調査を行うとともに、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、OMCLに対してPIC/Sが行うオンサイト査察の経験や情報を踏まえて、国内の公的試験検査機関の現状分析と品質システムの要件について議論する。また、海外の各国の分析バリデーションの状況について調査を行う。研究班での情報共有のための場を設け、品質システム構築の完成と、さらに今後対応すべき問題点を抽出した。

### B-2. 品質システムにおける製剤特性評価

NBCD ジェネリック医薬品の品質確保システムについて、関連文献と欧州医薬品庁 (EMA) および米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス、リフレクションペーパーから生物学的同等性と品質評価に関する内容を調査し、国内状況と比較した。また高機能製剤の新規乾燥技術 (フォームドライ、超臨界乾燥、マイクロ波乾燥、音波乾燥、赤外線照射) に関して主に文献情報から動向を検討した。凍結乾燥製剤の微小領域における製剤成分の混合性評価には、主に示差走査熱測定装置(DSC)を用い、製剤モデルとなるタンパク質とアミノ酸類を含む溶液を対象とした測定で得られる最大濃縮相ガラス転移温度 ( $T_g'$ ) の挙動から判断した。また凍結乾燥工程における氷晶核形成誘導の手段として、Kramar らの報告による減圧・排気バルブ急開放法の変法を用い、得られた固体の顕微 CT スキャン等を活用して微細構造を評価した。

## C. 研究結果

### C-1. 公的認定試験機関における品質システム

研究班に参加している地衛研のメンバーを中心にして、公的試験検査機関が共通に使える品質マニュアルおよび下位の手順書のひな型が昨年度までに作成され、国立医薬品食品衛生研究所および各地方衛研が運用可能な品質マニュアルと手順書類が整備された。これらの対応は、日本の PIC/S 加盟承認の環境整備の柱として貢献した。PICS への

加盟に際しては、査察当局の品質システムの構築、GMP 査察のための OMCL の ISO17025 への準拠が必要であり、OMCL として位置づけられる地方衛生研究所と国立の試験機関群が 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、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行ってきたが、今年度は OMCL へのフォローアップとして品質システム運営に当たったの問題点と改善の施策について以下の検討を行った。

PIC/S 加盟申請に伴い、OMCL として位置づけられた機関には、GMP 調査権者と同様の品質システムの運用が義務づけられた。PIC/S の試験施設に対する要求事項は以下の通りであった。1) 規制当局は必要な分析を実施する能力のある試験機関を利用することができるか? 2) 委託試験機関は国際的に認知された基準 (ISO 17025, EDQM の OMCL ネットワークで使用している規準等) に従ってクオリファイされているか? 3) 試験機関に対して期待される業務、予測される結果、及びその機関の機能を充足するために投入される資源について詳細に記載した文書があるか? 4) 試験機関の業務の全ての要素をカバーする手順があり、それが遵守されているか? 5) 全ての製品不合格は文書化され、究明されているか?

国立医薬品食品衛生研究所における品質システムの構築と改善として、信頼性保証部門の立ち上げなど、前年度までに行った OMCL の必要要件に沿った体制整備や、品質マニュアル、手順書の作成、調査当局の認定査察への対応に続くフォローアップとして、品質システム運営に当たったの問題点と改善の施策について以下の検討を行った。マネジメントレビュー等を通じて明らかになった改善点を中心に、管理体制の変更、品質マニュアルの改訂、利益相反に関する手順書作成、教育訓練に関する手順書改訂、自己点検に関する手順書改訂、を改訂した。このうち管理体制については、人事異動に伴う品質システムの各責任者の入れ替えが生じ、変更管理の一部として責任者一覧の変更を行い記録した。品質マニュアルに関しては、利益相反に関する部分の記述が不足していたため記述を追加した。利益相反に関する手順書に関しては、当初は研究費に関する利益相反のシステムをそのまま使用する予定であったが、利益相反の対象が大きく異なるため、OMCL に関して新たに手順書を作成した。教育訓練に対する承認の手續に関しては教育訓練責任者の位置づけを明

確にすること、自己点検に関する手順書については、自己点検を少なくとも各部署で2年毎に行うなどの改善を図った。OMCLとして国立医薬品食品衛生研究所が受けた監査課とPIC/Sによるオンサイト査察について、本研究班が対応の一端を担い、組織に関するプレゼンテーションや書面調査に対応し、重度な不備事項は無く認定がなされた。

## C-2. 品質システムにおける製剤評価

欧米においてNBCD/CGDに該当する分子構造の複雑な抗生物質、超分子構造を持つリポソーム製剤、投与デバイスを組み合わせた吸入剤等の後発医薬品等の治療学的同等性と品質確保が重要課題とされ、施策として評価法などの研究促進と剤形別、製剤別のリスクに対応したガイドライン、ガイダンス等の整備など多面的な取組が進んでいることが確認された。NBCD医薬品の治療学的同等性評価の具体的な方法は、複数のアプローチが提案されている。例としてFDAでは鉄ナノ粒子製剤と低分子量ヘパリンについて、徹底した物理化学的な特性解析により「物」としての同等性を確認し、工程の比較とヒトPK/PD試験も勘案することで、臨床効果の比較を必要としないアプローチを示している。一方、EMAでは非臨床試験と患者を対象とした臨床試験を重視している。In vitroでの特性評価は複雑な構造を持つ製剤ほど進歩が速いことから、新薬開発時やガイドライン設定以降も技術情報の継続的な把握が重要と考えられた。

欧米で課題とされる低分子量ヘパリン、合成ペプチドの混合物（例Glatiramoids）などでは、特性解析に高度な技術が求められるだけでなく、それぞれの構造と薬理作用の関係が明確で無い場合が多い。そのため新薬開発時に比較的緩和な製剤学的な規格が設定された経緯があり、国内のジェネリック医薬品品質情報検討会で課題となった球形吸着炭などと類似した背景を持つ。NBCDに該当する後発医薬品の審査では、技術水準の向上に対応した規格の妥当性確認が重要と考えられた。

新規乾燥方式の検討では、熱供給の効率化を可能とするハイブリッド方式の有用性が高いことが確認された。生産工程での活用には、得られる乾燥固体の特性とともに、機器のスケールアップとGMP環境への適合も不可欠となる。バイオ医薬品の乾燥では、コストについての許容範囲が広く、工程変更が難しいこともあって、単純な効率化を目的とした新技術活用の進展には時間がかかるものと考えられる。一方でタンパク質の機能特性を保持しながらプレフィルドシリンジへの充填可能な固体の作製など、特

定の目的には既存技術の限界が指摘されており、ハイブリッド乾燥法はその有用な解決策となることが期待される。

凍結乾燥製剤の微少領域における製剤成分の混合性制御に関する検討では、遺伝子組換えヒトアルブミン(rHA)またはゼラチンとL-アルギニン塩酸塩を用いた製剤モデルにおいて、凍結溶液の熱処理により溶質成分の構成比が異なる濃縮相の形成が観察された。またヒスチジンを含む凍結溶液では、相分離後のヒスチジン結晶化が確認され、濃度比や温度履歴の最適化による混合状態の制御が、分子間相互作用などを介した主薬の安定性や機能特性を確保するための有用手段となることが示された。

## D. 考察

### D-1. 公的認定試験機関における品質システム

これまでの研究成果で、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、公的試験検査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。

日本でOMCLの中核となる国立衛研は多様な分野における研究業務が中心であり、産学官共同研究や国際協力、厚労省・PMDAなどにおける各審議会への委員としての参画など活動が多岐にわたる。そのため海外のOMCLに多い医薬品の試験検査を専業とした組織とは体制が大きく異なる。この環境下でOMCLとしての体制を維持していくためには、試験検査とともに認定査察、マネジメントレビュー、教育訓練などの業務に対して十分な予算と人的リソースを確保していく必要があると思われる。なおデータの信頼性保証という観点からは、OMCL業務のみならず研究データ一般についても今後求められていく傾向にあり、この品質システムの考え方を援用できる可能性もある。また同じくOMCLとして活動していく地方衛研についても、外部精度管理等や全国化学技術協議会等などの協力体制を継続し、グローバルな品質システムを国、地方とも維持して行くことが重要と考えられる。

### D-2. 品質システムにおける製剤特性評価

欧米で進むNBCDジェネリック医薬品の承認に必要な要件の明確な提示は、高品質かつ治療学的同等性の高い製剤を効率的に開発するための有用手段となることが期待される。国内での採用にはガイダンス作製には必要なリソース確保などを含めた対応が必要と考えられる。一方で製剤学的に先発医薬品

と完全な同一性を持たない製剤について、設計の自由度を確保しつつ妥当性等をどう示すかは、今後の課題と考えられる。

凍結乾燥医薬品の製剤設計において、凍結溶液における成分の混合状態に関する情報は、安定化に必要な添加剤量の設定や、結晶化に伴う安定化効果消失の回避、結晶性賦形剤の活用による物理安定性に優れた固体の作製など多面的に活用可能と考えられる。またスプレードライなど他の乾燥方法を用いた製剤においても非晶質固体中の製剤成分が同様な混合性の差異を示す可能性があり、今後の検討が必要と考えられた。

## E. 結論

### E-1. 公的認定試験機関における品質システム

我が国における公的試験機関には、国際基準を満たす品質システムを構築している例は少なかったが、全国共通のシステム構築を行うことにより、試験業務の信頼性の向上、透明性の確保に寄与するのみならず、我が国の GMP 査察国際団体(PICS)への加盟に貢献した。システムの運用に関しては克服すべき課題に対応するため、公的認定試験検査機関として活動し始めた試験機関の状況(品質システムの整備状況、認定査察の際の指摘事項等)による事例研究を進める一方、GMP 査察団体および他試験機関との連携の実情を調査するなどし、試験機関向けの連携(例えば教育)体制を提案し、さらに PIC/S 加盟後の問題点をテーマとしたシンポジウム開催に貢献した。PIC/S の機構は今後さらに増加する国際流通医薬品の品質保証に多大な貢献が期待されており、それに必要な GMP 調査の実効性向上と、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。

### E-2. 品質システムにおける製剤特性評価

複雑な構造や機能特性を持つジェネリック医薬品の品質確保に関する調査から、開発が集中する時期に合わせた評価法設定と、製品特性に対応した GMP での管理促進など複合的なシステム構築の重要性が示された。今後の環境整備に向けて産官学での討議や共同作業が必要と思われる。また多くの医薬品で、特許終了に伴うジェネリック製剤の開発が各国で並行して進むことから、行政リソースの効率的な活用には国際協調も選択肢になると考えられた。

ハイブリッド型乾燥など新規工程技術は、熱供給の最適化により効率化とともに複雑な構造を持つ剤形の適切な乾燥手段となることが示唆され

た。凍結乾燥製剤の品質確保における、製剤開発と工程制御を組み合わせた QbD システムの構築が有用と考えられる。そのため、個別製剤での設定の最適化とともに、共通性の高い事項を中心に科学的根拠を明確化するための検討も必要と考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

- 1) Izutsu, K., Shibata, H., Yoshida, H., Goda, Y., Miscibility as a determining factor for component crystallization in multi-solute frozen solutions. *J. Pharm. Sci.*, 103, 2139-2146 (2014)
- 2) Walters RH, Bhatnagar B, Tchessalov S, Izutsu K, Tsumoto K, Ohtake S., Next generation drying technologies for pharmaceutical applications. *J. Pharm. Sci.* 103: 2673-95 (2014).
- 3) 吉田寛幸, 伊豆津健一, 柴田寛子, 桑名明美, 合田幸広; リザーバー式吸入粉末剤における振とう操作と薬物放出量に関する検討, *医療薬学*, 41; 50-55 (2015)
- 4) 柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一: 複雑なジェネリック医薬品(NBCD, CGD)の同等性評価と国際的な動向について, *ファームテクジャパン*, 31: 879-885 (2015)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業に係る研究事業)  
分担研究報告書

後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の最適化に関する研究  
—公的認定試験機関における品質システム  
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長 香取 典子

研究要旨

GMP 調査に関する協力の枠組みを定めている GMP 査察国際団体(PIC/S)には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど 41 ヶ国(平成 25 年 1 月 1 日時点)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。我が国においても、平成 24 年 3 月に加盟申請を行い、承認に向けての対応が様々な方面でなされている。この研究においては、特にフォローアップが必要とされる公的試験検査機関への対策について検討を行い、我が国の PIC/S への加盟に貢献する。又、行政の国際協働作業によって、今後さらに増加する国際流通医薬品の品質保証に多大な貢献が期待される。

昨年度までは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公的試験検査機関(OMCL)として品質システムの構築を行い、PIC/S 加盟に必要なオンサイト査察に対応するための要件を検討し、合わせて各国の分析バリデーションの状況について調査、検討を行った。H26 年度はこれまでの PIC/S 加盟への対応が実を結び、7 月に日本の PIC/S 加盟が承認された。

研究協力者

青木 登	医薬品医療機器総合機構
浅川 和宏	徳島県立保健製薬環境センター
奥田 晴宏	国立医薬品食品衛生研究所
尾山 和信	医薬品医療機器総合機構
小和田 和宏	静岡県環境衛生科学研究所
加藤 篤	国立感染症研究所
香取 典子	国立医薬品食品衛生研究所
岸本 清子	東京都健康安全研究センター
熊坂 謙一	神奈川県衛生研究所
小出 達夫	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
櫻井 信豪	医薬品医療機器総合機構
佐々木 次雄	医薬品医療機器総合機構
沢辺 善之	大阪府立公衆衛生研究所
只木 晋一	埼玉県衛生研究所
長嶋 孝司	医薬品医療機器総合機構
鳴瀬 諒子	医薬品医療機器総合機構
花田 賢太郎	国立感染症研究所
檜山 行雄	国立医薬品食品衛生研究所
松田 嘉弘	医薬品医療機器総合機構
守安 貴子	東京都健康安全研究センター

Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)を通じ、国際協働が欧州を中心に米国をふくめ約 40 の加盟国により進められている。現在、我が国も PIC/S への加盟を目指している。加盟条件には、ISO17025 基準に準拠にした試験機関へのアクセスが求められる。GMP 査察における公的試験検査機関(Official Medicines Control Laboratory; OMCL)は、各都道府県の GMP 査察に対応する地方衛生研究所(地衛研)と国(PMDA)が行う GMP 査察に対応する国立医薬品食品衛生研究所(国衛研)および国立感染症研究所(感染研)が該当する。

本分担研究は日本共通の品質マニュアル及び共通の手順書の作成を通じ、国際基準を満たした公的試験検査機関の品質システム構築を目的とする。又、査察システムとの連携手法の提案も目的とする。全国共通のシステム構築を行うことにより、試験業務の信頼性の向上、透明度の確保に寄与するのみならず、我が国の PIC/S への加盟に貢献する。又、行政の国際協働作業によって、今後さらに増加する国際流通医薬品の品質保証に多大な貢献が期待される。

A. 研究目的

医薬品の国際的流通が進む中、GMP 査察団体の国際協調組織である The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical

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、国内の公的試験検査

査機関の現状分析を行い、平成24年2月16日に出された「GMP 調査要領の制定について」[1]の別添 2 に示された公的試験検査機関要件に基づき、品質マニュアルおよび下位の手順書類のひな型作成を行う。又、PIC/S オンサイト査察を考慮した品質システムの要件について議論を重ねると共に、情報共有のための場を設ける。また、海外の各国の分析バリデーションの状況について調査を行う。PIC/S の加盟申請直後の平成 26 年度は、PIC/S によるオンサイト査察が OMCL に対して行われ、品質システム構築の完成と、さらに今後対応すべき問題点の抽出を行う。

## C. 研究結果

### 公的試験検査機関の現状分析と対応

GMP 査察における公的試験検査機関には、先に述べたように各都道府県に存在する地方衛生研究所(地衛研)とPMDAが行う査察に対応する国立研究所が対応している。OMCL には、利益相反の観点から、通常営利団体は登録を認められない。これまで開かれた当研究班の班会議および、地方自治体の GMP 査察担当者を含む拡大班会議によって、各都道府県の抱える諸問題が明らかになった。地衛研の体制および役割は都道府県によって大きく異なり、一つの品質システムのひな型で全てのケースをカバーするためにはかなりの努力が必要であることが明らかであった。昨年度までに研究班に参加している地衛研のメンバーを中心に、公的試験検査機関が共通に使える品質マニュアルおよび下位の手順書のひな型が作成され、国立医薬品食品衛生研究所および各地方衛研が運用可能な品質マニュアルと手順書類のひな形(図 1)が作成された。

H26 年度はこれまでの PIC/S 加盟への対応が実を結び、7月に日本の PIC/S 加盟が承認された。PICS への加盟に際しては、査察当局の品質システムの構築、GMP 査察のための OMCL の ISO17025 への準拠が必要であり、OMCL として位置づけられる地方衛生研究所と国立の試験機関群が 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、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行ってきたが、今年度は OMCL へのフォローアップとして品質システム運営に当たっての問題点と改善の施策について以下の検討を行った。

### 国立医薬品食品衛生研究所における品質システムの構築と改善

PIC/S 加盟申請に伴い、OMCL として位置づけられた機関には、GMP 調査権者と同様の品質システムの運用が義務づけられた。PIC/S の試験施設に対する要求事項は以下の通りであった。

- 規制当局は必要な分析を実施する能力のある試験機関を利用することができるか？
- 委託試験機関は国際的に認知された基準 (ISO 17025, EDQM の OMCL ネットワークで使用している規準等)に従ってクオリファイされているか？
- 試験機関に対して期待される業務、予測される結果、及びその機関の機能を充足するために投入される資源について詳細に記載した文書があるか？
- 試験機関の業務の全ての要素をカバーする手順があり、それが遵守されているか？
- 全ての製品不合格は文書化され、究明されているか？

前年度までは OMCL への上記要求事項に添った品質システムに向けての体制作りを行ってきた。具体的には品質マニュアル、手順書の作成、信頼性保証部門の立ち上げ、調査当局の認定査察への対応である(添付資料 1)。今年度はフォローアップとして品質システム運営に当たっての問題点と改善の施策について以下の検討を行った。

### 品質システムのマネジメントレビューと改善

H26 年度はマネジメントレビュー等を通じて明らかになった改善点を中心に、以下の内容の改訂を行った。

1. 管理体制の変更
2. 品質マニュアルの改訂
3. 利益相反に関する手順書作成
4. 教育訓練に関する手順書改訂
5. 自己点検に関する手順書改訂

改訂の内容については以下の通りである。

#### 1. 管理体制の変更

品質システムの各責任者については人事異動にともなってメンバーの入れ替えが生じた。責任者の個人名は手順書等には記されないが、運営上、文書として残しておく必要があるため



変更管理の一部として責任者一覧の変更を行い記録した。

## 2. 品質マニュアルの改訂

品質マニュアルに関しては、利益相反に関する部分の記述が不足していたため記述を追加した。

## 3. 利益相反に関する手順書作成

利益相反に関する手順書に関しては、当初は研究費に関する利益相反のシステムをそのまま使用する予定であったが、利益相反の対象が大きく異なるため、OMCL に関して新たに手順書を作成した。

## 4. 教育訓練に関する手順書改訂

教育訓練に対する承認の手續に関して、教育訓練責任者の位置づけが明確で無かったため、内殻になるよう内容を改訂した。

## 5. 自己点検に関する手順書改訂

各関係部署において自己点検の間隔が長すぎるとの指摘を受けたため、少なくとも各部署で2年毎に行うように内容を改訂した。

## OMCL の認定査察

国立医薬品食品衛生研究所は OMCL として、2012 年には監麻課の 2013 年には PIC/S のオンサイト査察を経験し、本研究班としても対応の一端をになってきた。H26 年度に於いても監麻課のオンサイト査察について同様に対応した。

査察に際しては、いずれの場合も当研究所の概略と品質システムの要約のプレゼンテーション(添付資料2)を行った後、実地のラボツアーと文書体系と試験成績に関する書面調査が行われた。査察により指摘があった主な事項は、重度な不備事項は無かったが軽度のものとして機器の校正、記録の取り方、OOS の手順書に関して指摘があった。これらの事項については全て対応し、無事認定がなされた。

## D. 考察

これまでの研究成果[2、3]で、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、公的試験検査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。

海外の OMCL は薬品の試験検査を専業としているところが多く我が国の OMCL とは体制が

大きく異なる。当研究所は医薬品、食品、生活衛生、安全性に関連する分野における研究業務が中心であり、大学や研究機関との共同研究のほか、企業も含めた産学官共同研究、外国政府機関、国際機関との連携ならびに JICA などを通じた海外への専門家の派遣や研修生の受け入れなどの国際協力、そして厚労省・PMDA などにおける各審議会への委員としての参画、地方衛生研究所への技術指導・交流など多岐にわたる活動が行われている。OMCL として試験検査に関与する部は、薬品部、生物薬品部、生薬部、遺伝子細胞医薬部、生活衛生化学部の5部のみであり、様々な試験検査に係る業務量は全業務量の約5%である。従って今後 OMCL としての体制を維持していくためには、毎年行われる認定査察、マネジメントレビュー、教育訓練と言った業務に対して十分なリソースを確保していく必要があると思われる。ただ、データの信頼性保証という観点からは、OMCL 業務のみならず研究データ一般についても今後求められていく傾向にあり、この品質システムの考え方を援用できる可能性もある。また、移転後は施設に関しても丸剤十分とは言えないセキュリティや十分なスペースの確保が望まれる。また、同じく OMCL として活動していく地方衛研についても、現在、外部精度管理等や全国化学技術協議会等を通じて品質の確保に努めているが、今後も引き続き協力体制を継続し、グローバルな品質システムを国、地方とも維持して行かなくてはならない。

## E. 結論

我が国における公的試験機関には、国際基準を満たす品質システムを構築している例は少なかったが、全国共通のシステム構築を行うことにより、試験業務の信頼性の向上、透明度の確保に寄与するのみならず、我が国の GMP 査察国際団体(PICS)への加盟に貢献した。これまでの PIC/S 加盟への対応が実を結び、H26年7月に日本の PIC/S 加盟が承認された。加盟にあたって国内法的環境は整備されたが、実際の運用においてはまだまだ克服すべき課題が残された。公的認定試験検査機関として活動し始めた試験機関の状況(品質システムの整備状況、認定査察の際の指摘事項等)による事例研究を進める一方、GMP 査察団体および他試験機関との連携の実情を調査するなどし、試験機関向けの連携(例えば教育)体制を提案し、さらに PIC/S 加盟後の問題点をテーマとしたシンポジウム開催に貢献した。今後、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

なし

H. 知的財産件の出願・登録状況

なし

添付資料

1. 平成 25 年医薬品等の公的認定試験検査機関としての活動報告
2. 国立医薬品食品衛生研究所と OMCL 体制の概要

参考文献

1. 香取典子、日本の PIC/S 加盟と薬事行政へのインパクト、薬剤学、74(6)、414-421 (2014)
2. 香取典子、坂本知昭、小出達夫、「日本薬局方における品質試験と製造工程管理：プロセス解析工学 (PAT) と新たな品質パラダイム」、レギュラトリーサイエンス学会誌、4(2)、177-187 (2014)
3. 香取典子、PIC/S 加盟と医薬品品質システム、国立医薬品食品衛生研究所報告、132、22-35 (2014)

平成 25 年医薬品等の公的認定試験検査機関としての活動報告

副所長 奥田晴宏

昨年度整備した医薬品収去試験に係る品質システムに従って、公的試験検査に係る担当者に対して教育訓練を実施するとともに、一斉監視指導収去指定品目の試験検査を実施した。実施した試験部は、薬品部、生薬部および生活衛生化学部であり、医薬品に関しては 3 種類、73 件の試験検査を、医薬部外品・化粧品に関しては 1 種類、22 件の試験検査を実施した。すべて規格に合格しており、逸脱、苦情処理等の特段の問題は認められなかった（表 1）。さらに昨年のマネジメントレビューにおける教育訓練手順書に関する指摘事項に対応して該当する手順書の改訂作業を実施した。その指摘の主な論点は、教育訓練には、室/部レベルでの訓練と全所レベルでの訓練が存在し、それぞれ教育訓練責任者等が異なることから、それぞれの訓練に対応した報告書の様式を整えるべきであることを指摘するものであり、必要な報告書の様式を整備した。

2013 年 9 月、PIC/S 本部から数カ国のメンバーから構成される調査団が来日し、PIC/S 加盟申請に伴う実地調査が実施された。GMP 調査担当部局および公的試験検査機関からいくつかの部局及び機関が査察対象として選択

された。当所も査察対象に選ばれた。調査団から自己点検の方法等に関し指摘を受け、ガイドラインの改訂などで対応した。なお、2014年5月に45番目のメンバーとして日本のPIC/S加盟が承認された。PIC/S当局からの査察に対応していただいた総務部、薬品部をはじめ関係部局の協力に感謝したい。

PIC/S 査察の指摘対応状況の確認を含めて、厚生労働省監視指導麻薬対策課による本年度認定査察が実施され、平成25年度公的認定試験検査施設として認定された。

# 国立医薬品食品衛生研究所と OMCL体制の概要



国立医薬品食品衛生研究所  
奥田晴宏

平成27年10月21日

## 国立医薬品食品衛生研究所について

- ◆ 1874年「東京司薬場」として設立
- ◆ 日本で最も古い国立試験研究機関



創立当時～明治42年(1874～1909)東京・神田和泉町



現在の国立医薬品食品衛生研究所→  
東京・世田谷区上用賀

# 国立医薬品食品衛生研究所 概要

## 《沿革》

- 明治7年に東京司薬場として発足した、わが国で最も歴史のある国立試験研究機関。
- 昭和24年に国立衛生試験所として世田谷に移転
- 平成9年に国立医薬品食品衛生研究所に改組（敷地3万m<sup>2</sup>、建物2.6万m<sup>2</sup>）
- 平成24年、川崎市への移転を決定、28年度竣工を目標

## 《主な業務》

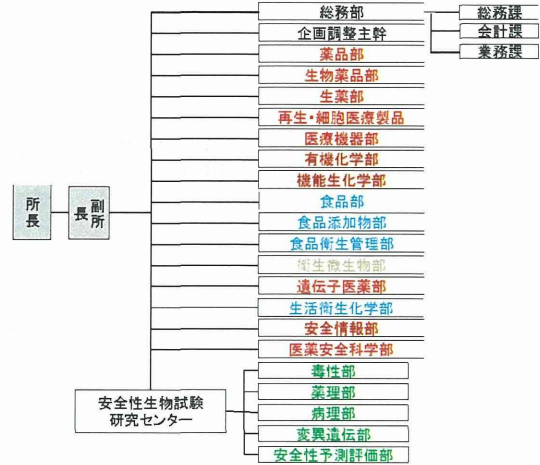
事務・事業	業務内容
試験・調査研究業務	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 医薬品等の品質・安全性・有効性の評価</li> <li>○ 食品中の残留農薬、食品添加物、微生物、放射性物質等の研究</li> <li>○ 化粧品、家庭用品、飲料水及び室内空気等の衛生化学的試験・研究</li> <li>○ 医薬品、食品、化学物質の安全性に関する国内外の情報収集・解析・発信、データベースの作成、国際機関との協力</li> <li>○ 実験動物、細胞等を用い、医薬品、食品・食品添加物、食品用器具・容器包装等の化学物質について、安全性及び有効性を確保するための試験・研究</li> </ul>
一斉取締試験等業務	○ 医薬品・医療機器、食品、医薬品外品、化粧品について、薬事法等に基づく試験・検査等を実施

## 《基礎データ》

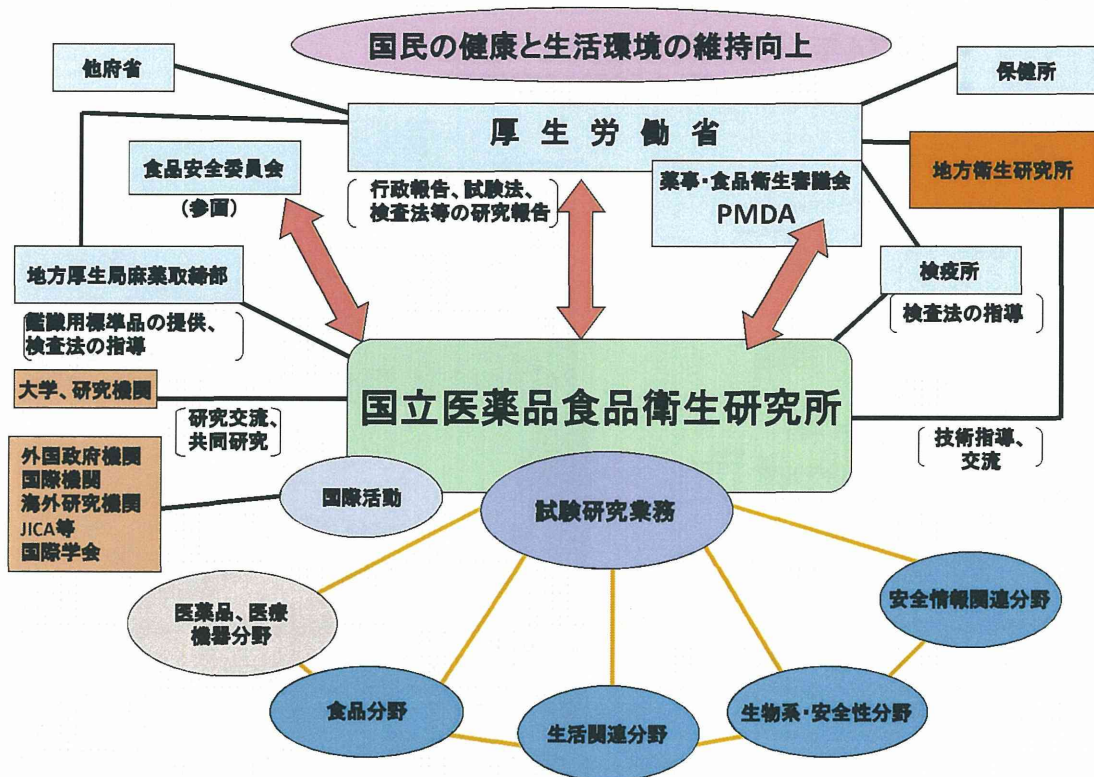
	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度	26年度
定員合計	217	216	213	210	205	
うち研究員	182	184	181	178	175	
※その他、研究生、実習生等が在籍						
予算額合計	36億円	32億円	32億円	32億円	29億円	
うち試験研究費等	10億円	10億円	10億円	10億円	9億円	

※その他、厚生労働省本省からの試験研究費等（支出委任等）、厚生労働科学研究費、文部科学省科学研究費等の補助金等がある。

## 《組織図》



## 国立医薬品食品衛生研究所の研究業務とその役割



# 研究業務の現状

## (1) 研究課題の方向性

### ① 先端的医薬品・医療機器の開発を支援するレギュラトリーサイエンス研究

- ・ 新素材、新材料及び新製品の評価技術開発  
例：細胞組織利用生体由来製品、遺伝子治療用製品、ナノマテリアル 等
- ・ 新試験法、新評価法及び予測的新手法等による評価技術開発  
例：遺伝子多型・バイオマーカー、動物試験代替法、メタボロミクス、定量的NMR 等

### ② 食とくらしの安全、化学物質安全研究

### ③ 国として不可欠な試験・検査への対応

## (2) 部横断的なプロジェクトの実施

医薬品・医療機器、食品、化学物質の品質、安全性及び有効性を評価するための試験・研究・調査を実施。

必要に応じて、部横断的なプロジェクトを組織して対応

例：アガリクス問題（毒性部、食品部、有機化学部及び変異遺伝部が協力して対応）  
ナノマテリアル（毒性部、総合評価室及び生活衛生化学部等が連携して情報発信）

## (3) 健康危機管理対応

毒入り餃子事件やメラミン汚染等の健康危機の際の情報提供や分析法の開発などに対応するためのデータベースの充実と研究能力・研究基盤の維持・発展。

危険ドラッグの検査・指定

## (4) 研究成果

定員削減の影響が最小限で済み、適切な流動研究員等を確保できることを前提として、毎年度350報以上の誌上発表及び750回以上の学会発表を継続する。

## (5) 研究成果の広報

平成22年11月に実施された省内事業仕分けにおいて、国立の研究機関であることについて理解が得られた一方、より積極的な情報提供が求められ、新たに組織目標実績のホームページでの公表、国立衛研シンポジウムの開催等を実施。

## 国立医薬品食品衛生研究所の川崎市移転(概要) 平成26年4月現在

国立医薬品食品衛生研究所(国衛研)は、医薬品、食品をはじめ国民生活に密接に関連を有する化学物質の品質、安全性及び有効性の評価に関する試験研究の実施等を所掌する、独法ではない、厚生労働省直轄の研究所。明治7年に東京司薬場として発足した、わが国で最も歴史のある国立研究機関。

平成24年に現在の世田谷区(土地3万㎡、建物2.6万㎡)から川崎市への移転を決定、平成28年度竣工を目標に整備中。

### 《経緯》

- 昭和63年6月 多極分散型国土形成促進法によって移転対象。平成元年8月、府中市への移転を決定
- 平成21年11月 移転先同一敷地に計画されていた国家公務員宿舎の建設が凍結。平成23年12月、中止決定
- 平成24年2月 川崎市長から厚労大臣に川崎市殿町地区への移転誘致。なお、同地区は平成23年12月に国際戦略総合特区に指定
- 平成24年3月 内閣府の総合特区推進調整費18億円を土地取得経費として、国衛研に移し替え
- 平成24年8月 国衛研は都市再生機構(UR)と土地売買契約締結(約1万㎡)
- 平成24年10月 内閣府の総合特区推進調整費4.5億円を移し替え
- 平成25年3月 設計業者の日建設計と契約

### 《総合特区における取組》

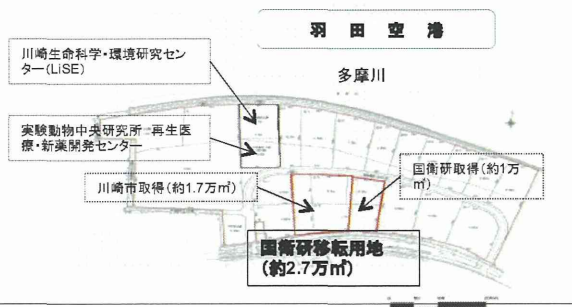
川崎市殿町地区(キングスカイフロント)に立地する実験動物中央研究所、川崎市健康安全研究所、国内外の研究機関、関係企業、大学等との連携により、国衛研は、革新的医薬品・医療機器、再生医療等の先端医療分野における審査等ガイドライン拡充のための新たな評価技術の開発研究等を推進し、医療イノベーションの発展に貢献する。

### 《今後の予定》

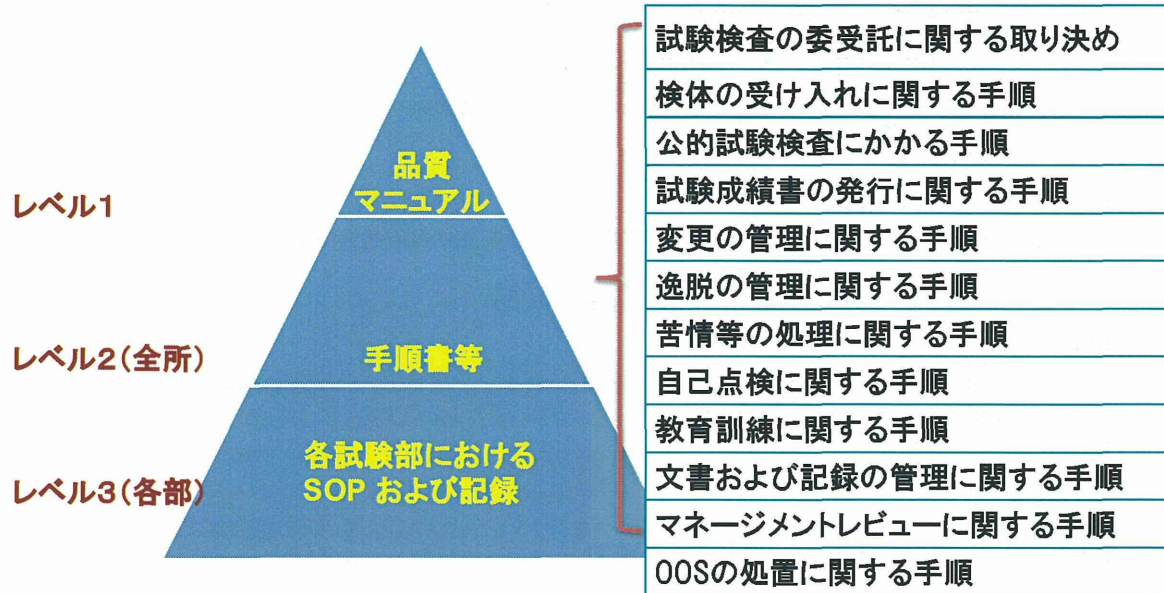
- 平成26年度 実施設計終了→入札
- 平成26～28年度 建設工事
- 平成28年度 竣工目標

### 《移転整備の基本スキーム》

- 場所は、川崎市川崎区殿町地区(キングスカイフロント)
- 土地面積は2.7万㎡とし、約1万㎡を国が、約1.7万㎡を川崎市が、それぞれURから取得。川崎市は、国に無償で50年間貸与、その後は国と協議のうえ更新。
- 建物面積は約3.3万㎡。
- 建設等に要する経費は約222億円、うち特別会計(現在の世田谷の土地等)約167億円、一般会計約55億円
- 竣工は平成28年度目標



# 品質マニュアルと手順書等



## 品質マニュアルの項目

1. 目的
2. 適用範囲
3. 定義
4. 参照規格
5. 国立医薬品食品衛生研究所長の責任
6. 組織・責任
7. 管理体制
8. 職員
9. 施設および構造設備
10. 手順書等
11. 取り決め
12. 試験検査
13. 試験検査の成績の発行
14. 苦情等の処理
15. 自己点検
16. 文書および記録の管理
17. 公的試験検査の計画的な実施
18. マネージメントレビュー



# 品質マニュアル - コミットメントと品質方針

## 5. 国立医薬品食品衛生研究所長の責任

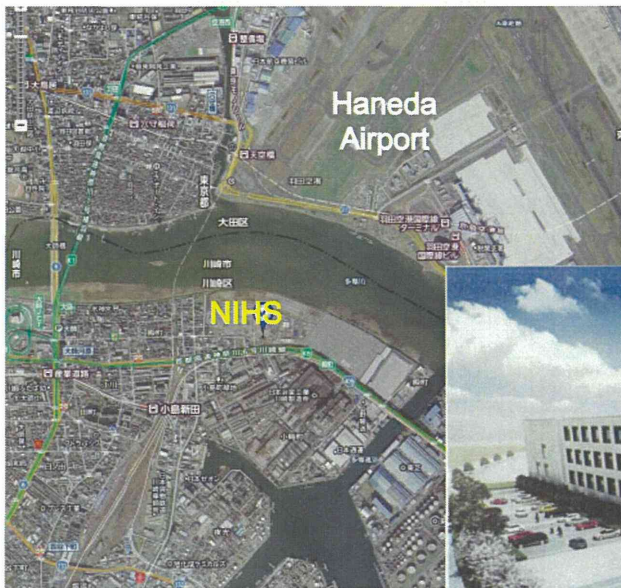
### 5.1 国立医薬品食品衛生研究所長のコミットメント

「国立医薬品食品衛生研究所長は、公的試験検査の適切な実施のために、本品質マニュアルの定めに基づいた品質管理監督システムを構築および実施し、その有効性が継続的に改善されていることを確認するとともに、組織全体に周知することを徹底する。」

### 5.2 国立医薬品食品衛生研究所の品質方針

「国立医薬品食品衛生研究所は、国民の健康と生活環境の維持・向上を目的に、医薬品や食品その他生活関連物質の品質、安全性および有効性を正しく評価するための試験・研究や調査を実施し、その成果を速やかに国民生活に還元する

## Relocation Plan of NIHS

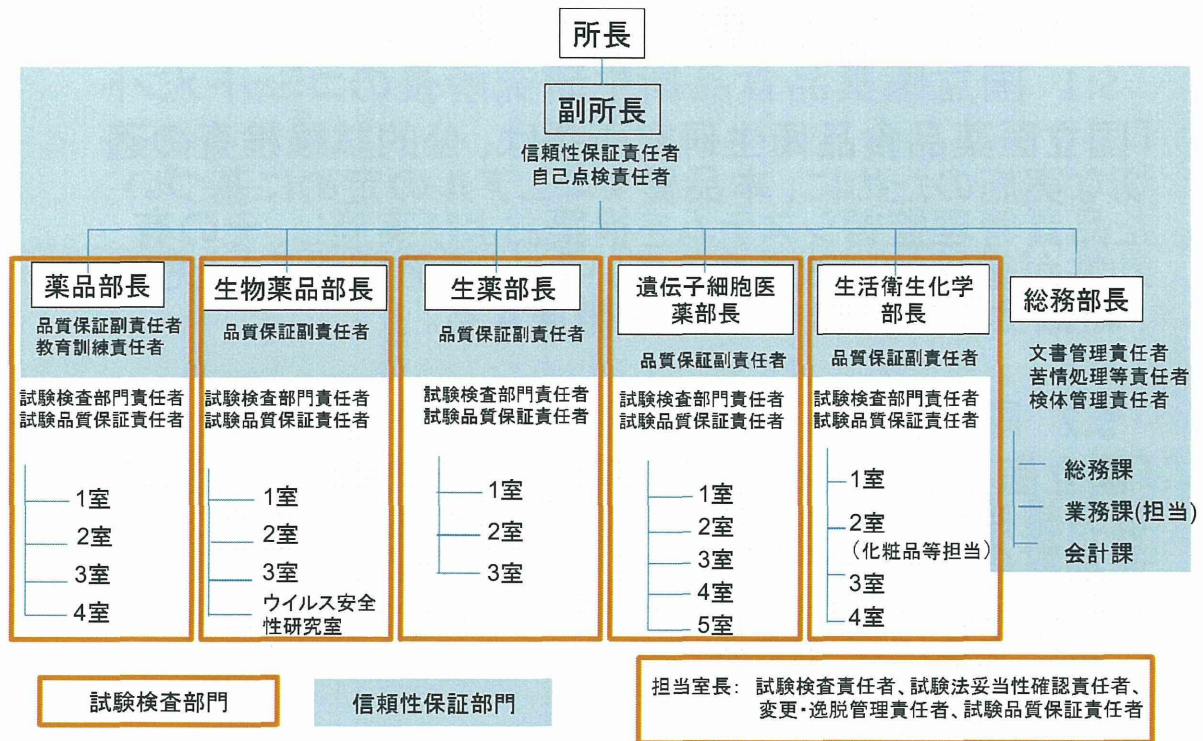


- 2012: Invited to set up NIHS in Kawasaki city
- 2017: Completion
- Lot size : 27,000m<sup>2</sup>  
Floor area : 33,000m<sup>2</sup>



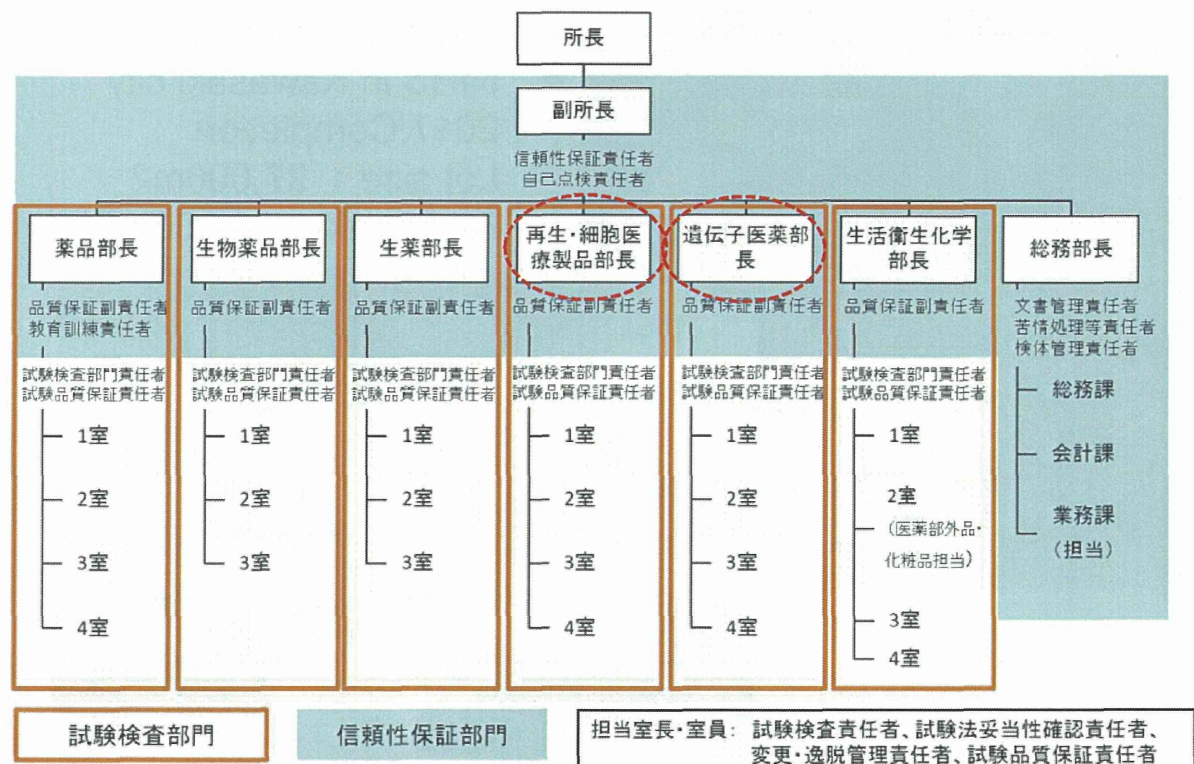
昨年度

# 公的認定試験検査機関組織図



現行

# 公的認定試験検査機関組織図



## 「試験検査の依頼に関する取り決め書」に基づく試験検査実施部局 薬品部

- 薬品部は、国立医薬品食品衛生研究所の所掌事務のうち、医薬品（生物学的製剤並びに抗菌性物質及びその製剤を除く。第五百十三条及び第五百十七条において同じ。）、医薬部外品並びに毒物及び劇物の試験及び検査並びにこれらに必要な研究を行うことをつかさどる。

### 生薬部

- 国立医薬品食品衛生研究所の所掌事務のうち、生薬及び生薬製剤の試験、検査及び試験的製造並びに麻薬等（麻薬等の原料を含む。）、けし及びけしがらの試験及び検査並びにこれらの試験及び検査に必要な標準物質の製造並びにこれらに必要な研究を行うことをつかさどる。

### 生活衛生化学部

- 国立医薬品食品衛生研究所の所掌事務のうち、室内空気、上水、環境水、大気、水道用品、水道資機材及び水道薬品並びにこれらに含まれる環境汚染物及び自然発生物質に関する試験及び検査並びに化粧品、化粧品原料及び医薬部外品の試験、検査及び試験的製造並びに家庭用品に含まれる有害物質に関する試験及び検査並びにこれらに必要な研究を行うことをつかさどる。（GMP調査の対象となる医薬部外品の検査を実施する場合は「試験検査の依頼に関する取り決め書」の対象部局となる。）

## 「試験検査の依頼に関する取り決め書」に基づく試験検査実施部局

### 生物薬品部

- 生物薬品部は、国立医薬品食品衛生研究所の所掌事務のうち、ホルモン類、酵素類、蛋白質類、生理活性高分子化合物並びに先端技術を利用して製造される医薬品及び医薬部外品（遺伝子細胞医薬部の所掌に係るものを除く。）の試験、検査及び試験的製造並びにこれらに必要な研究を行うことをつかさどる。

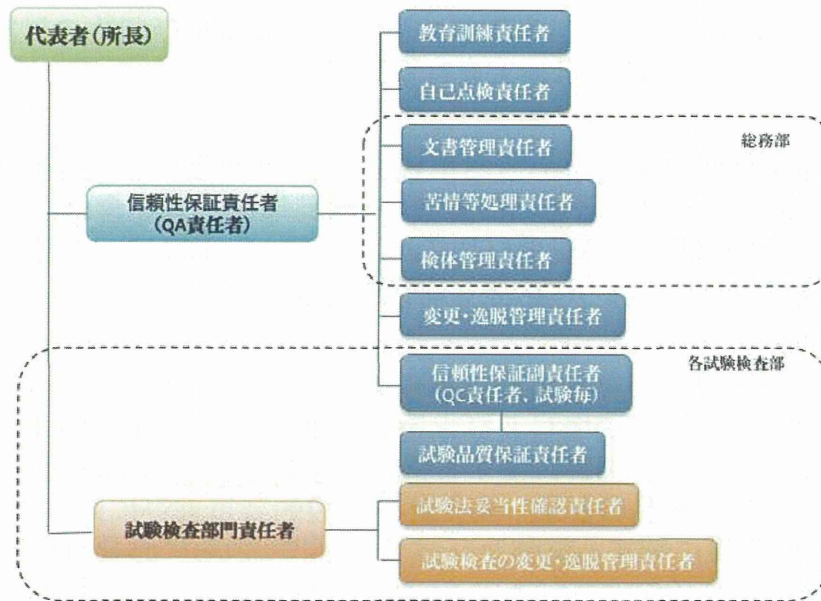
### 再生・細胞医療製品部

- 再生・細胞医療製品部は、国立医薬品食品衛生研究所の所掌事務のうち、.....研究を行うことをつかさどる。（収去試験未実施）

### 遺伝子医薬部

- 遺伝子医薬部は、国立医薬品食品衛生研究所の所掌事務のうち、....研究を行うことをつかさどる。（収去試験未実施）

# 組織・責任体制



## 信頼性保証部門の責任者(改訂後)

責任者	担当者
信頼性保証責任者	奥田副所長
自己点検責任者	奥田副所長
教育訓練責任者	合田薬品部長
文書管理責任者	町田総務部長
検体管理責任者	町田総務部長
苦情等処理責任者	町田総務部長
変更・逸脱管理責任者	坂本薬品部室長
信頼性保証副責任者(試験検査毎)	各試験部部長