

PIC/S加盟と医薬品品質システム

香取典子

Accession to the PIC/S and pharmaceutical quality system in Japan

Noriko Katori

In March, 2012, Japan made the application for membership of the Pharmaceutical Inspection convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme (PIC/S) which is an international body of a GMP inspection. The globalization of pharmaceutical manufacturing and sales has been a driving force behind the decision to become a PIC/S member. For the application for membership, Japan's GMP inspectorate needs to fulfill PIC/S requirements, for example, the inspection organization has to have a quality system as a global standard. One of the other requirements is that the GMP inspectorate can access Official Medicines Control Laboratories (OMCL) having high analytical skills and also have a quality system based on ISO 17025. I would like to describe the process to make up a quality system in the National Institute of Health Sciences and also the circumstances around the PIC/S application in Japan.

Keywords: PIC/S (Pharmaceutical Inspection convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme), OMCL (Official Medicines Control Laboratories), International Harmonization of GMP

1. はじめに

医薬品申請、製造、流通をめぐるグローバル化はすでに7、8年まえから顕著な流れとなっており、我が国においても国際的なスタンダードの受入は避けて通れない状況である。医薬品申請においては1990年代から続く日米欧三極の調和の場であるICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)において次第に参加する国、地域が増えており、オブザーバー、関連団体を含めて20以上の国、団体が、アジア、アフリカ地域を含め参加している。特に医薬品に係わる製造所はアジア地域で増大しており、ヘパリンなどへの不正混入物やニセ薬の存在が医薬品の品質に影響を与える事例が後を絶たず、3極以外の地域での品質保証に対する取り組みが急務となっており、グローバルな展開に対応したGMP (Good Manufacturing Practice) の重要性が

増している。

これらの情勢を考慮し、日本は2012年3月にGMP査察の国際協調の枠組みである医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム (PIC/S, Pharmaceutical Inspection convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme) に加盟申請を行った。今年2014年7月から日本がPIC/Sメンバーとして活動することになったが、国立医薬品食品衛生研究所においてもGMP査察の一翼を担う公的試験検査機関 (OMCL, Official Medicines Control Laboratories) として否応なしにグローバルスタンダードを受入ることとなった。このようなグローバルスタンダードの根幹を成すのが品質システムであり、GMPのみならず医薬品品質を保証するためのあらゆる局面で重要な役割を担っている。

ここでは、PIC/Sの役割および重要性について紹介を行うと共に、国立医薬品食品衛生研究所のOMCLとしての役割、認証に至る経緯などについて述べたい。また、同時に医薬品品質システムの概要と日本における品質システムの受入について考察したい。

To whom correspondence should be addressed:

Noriko Katori; Division of Drug, National Institute of Health Sciences, 1-18-1Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-8694; Fax: +81-3-3707-6950; E-mail: katori@nihs.go.jp

2. PIC/Sについて

2.1 PIC/Sの歴史

PIC/Sは1995年に欧州を中心とした18カ国により結成されたが、その前身は1970年にEFTA（欧州自由貿易連合）の10カ国で結成されたPIC（Pharmaceutical Inspection Convention）である。PIC時代はEUの枠組みの中での組織であったため、欧州以外の国が正式参加出来なかったが、現在のPIC/SはGMP調査当局による法的効力を持たない非公式な協力組織であり、欧州以外の国の参加が可能となった。当初はEUを中心としたメンバー構成であったが、その後、北米やアジアなどからの参加機関が増え、2011年には米国FDAも加盟し、さらに2014年7月に日本と韓国が加盟して総計43カ国、46当局（表1）となった。さらにブラジル、香港、イラン、フィリピン、トルコなどが加盟申請中であり、アルメニア、ベラルーシ、チリ、カザフスタン、及びメキシコがプレアクセプションの申請中である。ウガンダがプレアクセプションでの審査を終了し、指摘事項への対応が終了したら加盟申請となる予定である。

2.2 PICの目的と活動

PIC/Sの主な目的は表2に示したようにGMP査察における情報共有と査察技術の向上、それにガイドラインなどのハーモナイゼーションである。特に表2のdが示すのは、PIC/Sの目的がGMP査察の調和みならず、関連する試験機関の技能やシステムの調和も視野に入っているということである。この目的に添ったPIC/Sの主な活動¹⁾は、相互トレーニングのための共同査察プログラム、エキスパートサークル会議、教育セミナーなどであり、同時にGMPガイドラインの作成が進められている。また、加盟申請の評価、メンバー機関の定期的再評価も行われる。日本では、2014年12月に品質リスクマネジメント（Quality Risk Management, QRM）に関するトレーニングを主催する予定になっている。

2.3 PIC/Sガイドライン

PIC/S加盟の最大の要件はPIC/Sガイドライン或いはそれと同等のものを査察で適用することである。そのため、日本では加盟申請を前に2012年2月1日付けで「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」とQ&A^{2,3)}が事務連絡で出された。表3には、この時発出されたガイドラインの項目と、2014年3月にPIC/Sより出された改訂版の項目名を比較している。PIC/Sでは現在においてもガイドラインの改定作業が引き続き行われており、2013年から導入が検討されていたGDP（Good Distribution Practice）ガイドは2014年6月に発出された。PIC/Sガイドラインは第一部と第二部に

分かれているが、2012年に事務連絡で出されたガイドラインは第一部に対応する。第二部は原薬GMPのためのパートで、ICH Q7、「原薬GMPのガイドライン」とほぼ等しい内容となっている。日本も加盟後はガイドライン作成に関与していくことが期待される。

3. 日本におけるPIC/S加盟申請に対する対応

3.1 PIC/S加盟の必要性

日本がなぜPIC/Sに加盟する必要があるかについては以下の様な理由が挙げられる。

- ①使用者の保護（国民の安心・安全確保）
- ②リソースの有効活用
- ③日本の製薬業界の地位確保・サポート

①は世界標準のGMPをクリアした医薬品を日本国内に流通させる必要があると言うことで、国内のGMPに対応した製品が同時に世界標準のGMPに合っていないければ、患者の安全を十分胸を張って保証できなくなる恐れがあるためである。

②は薬事法改正やグローバル化で海外製品が増加している現在、世界各国でのGMP査察において、他国の査察結果の情報入手や相互承認の仕組みの下、適切で効率のよいGMP調査を実施する必要がある、また企業側にとってのGMP査察にかかる人的、財政的リソースも考慮する必要があるということである。この点、PIC/Sに加盟した場合は、当局間で査察結果の情報交換が可能になり、それを考慮して多くの国からの実地調査を受けている製造所の負担を軽減することが可能になる。

③は日本の製薬企業が海外への輸出を行う場合、「PIC/S GMP準拠」が流通要件となるケースが見受けられ、輸出先国でこれを求めている場合があるということである。日本がGMPのグローバル規格に準拠しないままでは、世界から見た日本の製薬業界は地位が下がる可能性もあり、さらにそのグローバル規格の根幹を成すPIC/Sガイドラインの作成に関与できないままでは、日本の不利な条件を解消できない可能性もあるため、早急な加盟に向けての対応が求められた。

3.2 ギャップ分析

日本のGMP査察の国際統合化へ向けての課題を明らかにするため、H21年度から厚労科学研究班が「GMP査察手法等の国際整合性確保に関する研究」のテーマで立ち上げられ⁴⁾（図1）、またH22年度からは医薬食品局長主催の調査当局の幹部から構成されるGMP調査体制強化検討会が作られ、同時にPIC/Sガイドライン比較分析ワーキンググループが日本製薬団体連合会（日薬連）の協力の下に立ち上げられた。この他にも図1に示されるような複数の研究班、ワーキンググループ等が立ち上げ

表1 2014年7月現在のPIC/S加盟国および当局

ヨーロッパ

No.	国名	当局
1	オーストリア	Austrian Medicines and Medical Devices Agency
2	ベルギー	Belgian Federal Agency for Medicines and Health Products (AFMPS)
3	キプロス	Cypriot Pharmaceutical Services (CyPHS)
4	チェコ共和国	Czech State Institute for Drug Control (SÚKL)
5		Czech Institute for State Control of Veterinary Biologicals and Medicines (ISCVBM)
6	デンマーク	Danish Health and Medicines Authority (DHMA)
7	エストニア	Estonian State Agency of Medicines (SAM)
8	フィンランド	Finnish Medicines Agency (FIMEA)
9	フランス	French National Drug and Health Products Safety Agency (ANSM)
10		French Agency for Food, Environmental & Occupational Health Safety (ANSES)
11	ドイツ	German Federal Ministry of Health*/ Central Authority of the Laender for Health Protection regarding Medicinal Products and Medical Devices (ZLG) *
12	ギリシャ	Greek National Organisation for Medicines (EOF)
13	ハンガリー	Hungarian National Institute for Quality- and Organizational Development in Healthcare and Medicines (NIP - GYEMSZI)
14	アイスランド	Icelandic Medicines Agency (IMA)
15	アイルランド	Irish Medicines Board (IMB)
16	イタリア	Italian Medicines Agency (AIFA)
17	ラトビア	Latvian State Agency of Medicine (ZVA)
18	リヒテンシュタイン	Liechtenstein's Office of Healthcare
19	リトアニア	Lithuanian State Medicines Control Agency (SMCA)
20	マルタ	Maltese Medicines Authority (MAM)
21	オランダ	Dutch Health Care Inspectorate (IGZ)
22	ノルウェー	Norwegian Medicines Agency (NOMA)
23	ポーランド	Polish Main Pharmaceutical Inspectorate (MPI)
24	ポルトガル	Portuguese National Authority of Medicines and Health Products, IP (INFARMED IP)
25	ルーマニア	Romanian National Agency for Medicines and Medical Devices
26	スロバキア共和国	Slovak State Institute for Drug Control (SIDC)

No.	国名	当局
27	スロベニア	Slovenian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (JAZMP)
28	スペイン	Spanish Agency of Drugs and Health Products (AEMPS)
29	スウェーデン	Swedish Medical Products Agency (MPA)
30	スイス	Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic)
31	ウクライナ	Ukrainian State Administration on Medicinal Products (SAUMP)
32	イギリス	United Kingdom's Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)
33		United Kingdom's Veterinary Medicine Directorate (VMD)

北米・南米

No.	国名	当局
34	カナダ	Health Canada
35	米国	U.S. Food and Drug Administration (US FDA)
36	アルゼンチン	Argentinian National Institute of Drugs

アジア・太平洋

No.	国名	当局
37	オーストラリア	Australian Therapeutic Goods Administration (TGA)
38	台湾	Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)
39	インドネシア	Indonesian National Agency for Drug and Food Control (NADFC)
40	マレーシア	Malaysian National Pharmaceutical Control Bureau (NPCB)
41	ニュージーランド	New Zealand's Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe)
42	シンガポール	Singapore's Health Sciences Authority (HSA)
43	日本	Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) */ Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) *
44	韓国	Korea (Republic of) Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)

アフリカ・アラブ

No.	国名	当局
45	イスラエル	Israeli Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals (ISCP)
46	南アフリカ	South African Medicines Control Council (MCC)

* 複数の機関をひとつの当局と見なす

表2 PIC/Sの目的

公衆衛生の実現の為、以下の事項を実現すること。

- GMP査察分野における相互信頼の維持と査察品質の向上をはかるため、加盟当局の協力関係を推進強化する。
- 情報や経験を共有する枠組みを提供する(Voluntary basis)。
- 査察官や関連の技術専門家を対象とする相互トレーニングを開催する。
- 製造所の査察及び公的試験機関で実施する試験に関する技術的な基準と手順の改善、調和を図る為、共同の取り組みを継続する。
- GMP基準の作成、調和、維持を目的とした共同の取り組みを継続する。
- グローバルハーモナイゼーションを実現する為に、共通の基準と手順を採用する為の国家協定を締結した他の規制当局との協力関係を拡大する。

(PIC/S 1/95 3.より)

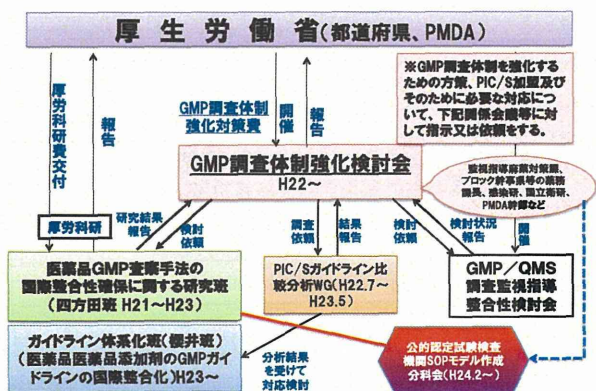


図1 GMP調査体制に関する検討体制

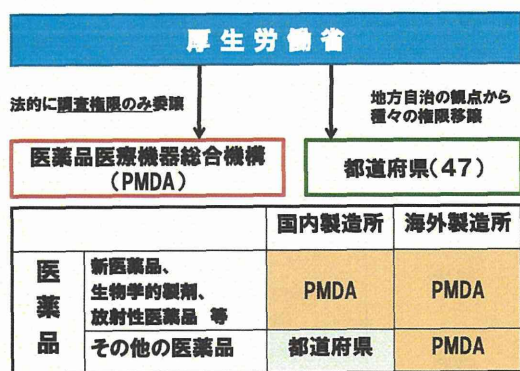


図2 日本のGMP調査体制

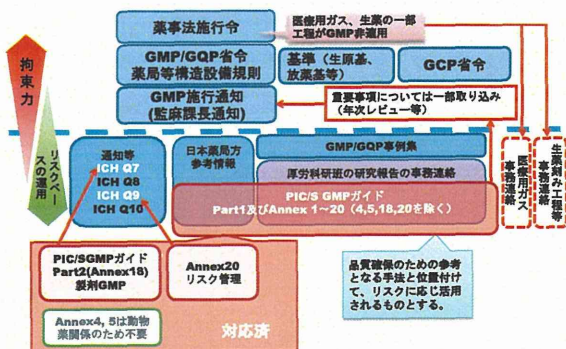


図3 現在のGMP法体系

られ、この課題に取り組んだ⁵⁾。検討の結果、PIC/S加盟に向けて以下の課題が抽出された。

- GMP調査当局の品質システムの整備、連携
- 個々のGMP調査員の質の確保
- 国内GMP関連規制とPIC/S GMPガイドの同等性確保

①は、日本においては品目によってGMP調査を行うのはPMDAか地方庁かの区別があるが(図2)、PIC/Sに一つの当局として加盟するためには、これらの国内調査権者(PMDAと都道府県)が同一の品質システムで動いていることを示す必要あると言うことである。

②はGMP調査を行う査察官の査察のパフォーマンスが国際レベルである必要があるということである。実際にはPMDAと地方庁では査察対象が異なるため査察官のレベルは同一ではなく、また、地方においても製造所の数によって経験値が異なるため、レベルも当然都道府県間で異なってくる。さらに地方公務員の場合約3年に一度人事異動があり、経験を長年にわたって積むことが困難な事情があり、これらを克服して査察レベルが維持できるシステム/制度を作る必要がある。

③はPIC/S GMPでは医療用ガス及び生薬の刻み工程がGMP適用となっているが、日本では適用外である点が異なっていたため、この部分を補うため事務連絡^{6,7)}が2012年2月に出された。また、全般的にはGMPの基本的な考え方にはギャップはないが、各論的(特定の設備に対する要件等)な部分で、国内のGMP関連の通知等では、具体的な記載がない部分があるケース、また、事務連絡、自主基準等、その位置付けが曖昧なものに要件が記載されているなど(図3)、どこに何が書いてあるか把握しにくく、規制要件なのかどうか等の位置付けが不明瞭なことから、調査に多大な労力が必要であった。これらを整理し、将来的には図4のような体系を目指すことが望ましいと考えられる。

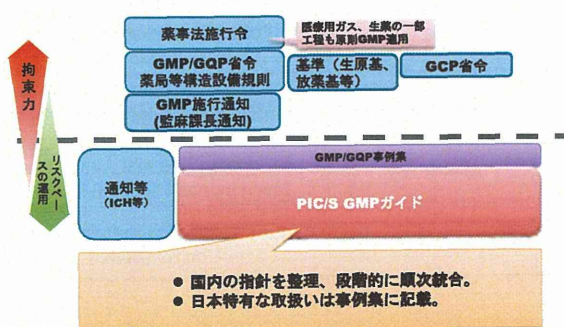


図4 GMP法体系の将来的目標

表3 PIC/Sガイドライン項目名の比較

日本語 (2012.2.1 事務連絡)	英語 (2014.3.1 発出)*	日本語 (2012.2.1 事務連絡)	英語 (2014.3.1 発出)*
第1章 品質マネジメント 品質保証 医薬品 GMP 品質管理 製品品質の照査 品質リスクマネジメント 第2章 人員 原則 全般事項 主要責任者 訓練 人員の衛生管理 第3章 建物及び設備 原則 建物 全般事項 製造区域 保管区域 品質管理区域 付随区域 設備 第4章 文書化 原則 全般事項 必要文書 規格書 製造処方及び工程指図書 包装指図書 バッチ工程処理記録 バッチ包装記録 手順書及び記録 第5章 製造 原則 全般事項 製造における交叉汚染の防止 バリデーション 出発原料 工程作業: 中間製品及びバルク製品 包材 包装作業 最終製品 不合格、回収及び返品された原料	CHAPTER1 – QUALITY MANAGEMENT ➤ Principle ➤ Quality Assurance ➤ Good Manufacturing Practice for Medicinal products (GMP) ➤ Quality Control ➤ Product Quality Review ➤ Quality Risk Management CHAPTER2 - PERSONNEL ➤ Principle ➤ General ➤ Key Personnel ➤ Training ➤ Personal Hygiene CHAPTER3 – PREMISES AND EQUIPMENT ➤ Principle ➤ Premises • General • Production Area • Storage Areas • Quality Control Areas • Ancillary Areas • Equipment CHAPTER4 - DOCUMENTATION ➤ Principle ➤ Required GMP Documentation (by type) ➤ Generation and Control of Documentation ➤ Good Documentation Practices ➤ Retention of Documents ➤ Specifications ➤ Manufacturing Formula and Processing Instructions ➤ Procedures and Records CHAPTER5 - PRODUCTION ➤ Principle ➤ General ➤ Prevention of cross-contamination in production ➤ Validation ➤ Starting materials ➤ Processing operations - Intermediate and bulk products ➤ Packaging materials ➤ Packaging operations ➤ Finished products ➤ Rejected, recovered and returned materials	第6章 品質管理 原則 全般事項 文書化 サンプルング 試験 安定性監視プログラム 第7章 委託製造及び分析 原則 全般事項 契約委託者 契約受託者 契約書 第8章 苦情及び製品回収 苦情 原則 回収 第9章 自己点検 原則	CHAPTER6 – QUALITY CONTROL ➤ Principle ➤ General ➤ Good Quality Control Laboratory Practice ➤ Documentation ➤ Sampling ➤ Testing ➤ On-going Stability Programme CHAPTER7 – CONTRACT MANUFACTURE AND ANALYSIS ➤ Principle ➤ General ➤ The Contract Giver ➤ The Contract Acceptor ➤ The Contract CHAPTER8 – COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL ➤ Principle ➤ Complaints ➤ Recalls CHAPTER9 - SELFINSPECTION ➤ Principle

* 日本語の事務連絡とはバージョンが異なっている。

3.3 ガイドライン等の整合化

まず、PIC/Sガイドラインを国内ガイドラインの1つとして取り込むことが決められ、前述の通り通知²⁾として発出され、さらに、法的により強制力の強いGMP施行通知と事例集の改訂が必要とされた。これらの改訂によりPIC/S GMPと齟齬がある以下の6項目について項目の追加、訂正がGMP施行通知⁸⁾と事例集⁹⁾に対して行われた。

- ① リスクマネジメントの概念の取り込み
- ② 製品品質の定期照査（年次レビュー等）の導入
- ③ サプライヤー管理（原材料メーカーの管理）
- ④ 安定性モニタリング（オンゴーイングでの経時安定性）
- ⑤ 参考品（製品だけでなく原材料も保管）
- ⑥ バリデーション基準の全面改訂（バリデーションマスタープラン、IQ/OQ/PQ、プロセスバリデーション、回顧的バリデーション等）

以下、個々の項目について述べる。

3.3.1 リスクマネジメントの概念の取り込み

PIC/Sガイドラインの第一部は9章から成っているが、最も重要な第1章は「品質マネジメント」であり、その中には今まで日本のGMP調査では要件とされていなかった品質リスクマネジメントについての記載がなされている。もちろん、国際調和の過程でICH Q9においてすでに品質リスクマネジメントについては導入されており、医薬品の品質管理において重要な概念であることはすでによく知られているが、こと我が国のGMPに関しては、このGMP施行通知改訂において初めて導入されたと言える。従って、今後はGMP調査の項目の一つとして製造所において品質リスクマネジメントの概念がどのように取り込まれているかが追加されることとなる。

3.3.2 製品品質の定期照査の導入

製造工程管理の一貫として、海外では年次レビュー（Annual Review）が一般的である。日本においては前回2005年の改正時に取り入れることも検討されたが、業界団体の反対により見送ったという経緯がある。定期的に年次レビューを行うことは、確かに負担となる側面もあるが、製造工程の変更の程度によっては、製造所の自由度を上げることができるかもしれないというメリットも考えられる。すなわち、年次レビューでの報告を義務づけることによって、軽微変更届、一部変更申請といった手続を踏む必要が無くなる可能性があり、今後の承認申請において変更管理の要件を見直す契機になる可能性がある。さらに品質保証という側面では、レビューの過程で逸脱に至りそうな傾向を事前に察知するなど、今まで

の、発生した後のレトロスペクティブな対応でなく、プロスペクティブな対応を行う積極的品質保証の考えが、定期照査のシステムとして導入されたと言える。もう一つの重要な側面は、定期的再バリデーションとの関連についてである。後述するバリデーション規準の改訂で、無菌に関連する工程だけでなく、全ての工程に関して定期再バリデーションが求められるようになったが、定期照査により定期再バリデーションの必要性について判断することで、負担軽減の機会が提供されることになる。これらは、前項のリスクマネジメントの一環として力を発揮することが期待できる。

3.3.3 サプライヤー管理

PIC/Sガイドラインの取込により今まで以上に厳しいサプライヤー（原材料メーカー）管理が求められる。原薬のみならず添加剤、一次包装材まで医薬品の品質に影響を与える原材料は全て対象となる。また、リスクが高い場合は供給側への定期的なオンサイト査察など、確実な管理を要求される。また、受け入れた原材料についても、以前はロット毎の確認でよかったが、PIC/Sの規定では複数の包装で受け入れる高リスク品の場合は、包装毎の確認試験が要求される。

3.3.4 安定性モニタリング

安定性モニタリングとは、最終製品の安定性を定期的にモニタリングし、もし予想される安定性が使用期限内に規格値を外れる傾向を示し、規格外の製品が流通する可能性がある場合は、速やかに回収などのアクションを取ることである。また、開発時に比べ安定性が変化している可能性を検出するため、例えば使用する原材料の供給業者が連絡なしに何らかの変更を行った場合や、製造に使用する設備等の老朽化等の影響を検出するためのプログラムでもある。

PIC/Sガイドラインでの安定性モニタリングの保存条件は、以下の文章でICH Q1に示された長期安定性試験の保存条件と同様とされている「standardized ICH conditions for long term testing, consistent with the product labelling, should be used」。しかし、日本におけるICHガイドラインの適用範囲は新薬申請に限られており、ジェネリック医薬品や一般用医薬品（Over the Counter, OTC）には長期安定性試験は適用されてこなかった。例えば、ジェネリック医薬品の申請時の安定性試験は、加速試験のみが要求されており、また、認可後の安定性もいわゆるなりゆき条件である。このような製造所で製品をICHガイドラインの条件で保存するためには、新たに保存条件設定の可能な保管設備が必要になる場合が多いことが予想される。

3.3.5 参考品

参考品は、市場へ出荷後の不具合等、将来、品質を評価する可能性に備えるための分析試験用のサンプルとして保管するものである。参考品の保存に関しても最終製品のみならず一次包装材料をも含む原材料についても必要な場合は保存することが求められ、保管される品数が従来より増大することが予想される。従って、今後は製造所において保管場所の確保が急務となる。なお、参考品とは別に保存品も保管されるが、用途は市場にある製品との同一性を確認するためであり、この場合は最終製品のみが保管される。

3.3.6 バリデーシオン基準の全面改訂

GMP施行通知と事例集のバリデーシオン基準の改訂は100項目にも及ぶ大規模なものであった。改訂の目的はプロセスバリデーシオンの国際調和された期待への対応であり^{10,11)}、具体的には「品質リスク」に対するリスクマネジメント、継続した改善につながる「ライフサイクル」の概念の導入が中心となっている。特に、H17年の改正薬事法の施行に伴い、製造所が委託される事例も増えてきており、技術移転の実施の要求と共に、製法変更、スケールアップ等のバリデーシオン基準の改訂により、適切な品質の移行が可能になり、適切なGMP上の管理が可能となると考えられる。また、定期照査など他の改訂項目と連携させ、骨子は施行通知⁸⁾、詳細な手順は事例集⁹⁾へと振り分けられた。ともすれば、初めの3ロットの結果を出せばクリアできるという、今までの初期のみ注意が払われるような状態から、継続して「管理された状態」を保つことの重要性が強調された。

3.4 ガイドライン整合化に伴う問題点

このように、上記6項目について新たにGMP要件となり、法的な根拠を確実にするためにGMP施行通知⁸⁾に骨子を盛り込むと共に、事例集(Q&A)⁹⁾において詳細に解説することになった。これらの改訂案は2つの厚生労働科学研究班^{12,13)}においてPMDA品質管理部、国立医薬品食品衛生研究所、日薬連のメンバーにより作成された。

この改訂で最も影響を受けるのは新薬メーカーよりもむしろジェネリック医薬品メーカーやOTCメーカーである。日本においてはICHガイドラインは新薬のみに適用されるため、ジェネリック医薬品やOTC薬の申請時には、ICHガイドラインにおいて要求されているコモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)などの申請様式などは必要とされていない。しかし、GMPの適用範囲は医薬品全てと医薬部外品にまで及ぶため、グローバルなICHガイドラインの要求項目を内容として含んでいるPIC/S

ガイドラインの適用は、新薬メーカー以外のメーカーにとって厳しいものになる。

特に困難が予想されるのが安定性モニタリングの要件である。ジェネリック医薬品やOTCメーカーの一部では、すべての製造所がICH条件での保管設備を所有しているわけではなく、かなりの数の製造所ではなりゆき条件での保存を余儀なくされることとなる。厚労科研の研究班¹³⁾では、この様な状況に対応するためなりゆき条件での安定性結果を用いて、25℃のICH条件への外挿が可能になるように、予測計算式が提案された(図5)。例えば、関東周辺での年間平均気温は約15℃であり、ICH条件の保存温度25℃よりも10℃ほど低いことが知られている。従って、今後なりゆき条件からの換算時に保存期間中の含量等が規格値を満たさないケースが生じる可能性があり、今後はこういったケースへの対応、たとえば一部変更届等が必要になると思われる。しかし、3.1で述べたように、日本の医薬品品質を国際標準に合致させ、使用者の保護(国民の安心・安全確保)に繋がると言う点で、大きな前進と言えるであろう。

4. 国立医薬品食品衛生研究所におけるOMCLとしての活動と意義

PIC/S加盟申請と共に、国立医薬品食品衛生研究所と国立感染症研究所は国のGMP調査機関(PMDA)のOMCLとして位置づけられ、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る。

- ・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?

以前から国立医薬品食品衛生研究所では市販医薬品の品質確保の一環として一斉収去試験を行ってきたが、GMP調査に伴う収去サンプルの受入を行ったことは無かった。これまでの一斉収去試験においては、試験を担当した部または室がそれぞれ個別に試験結果に責任を持つような仕組みであり、所としての統一的な品質システムは存在していなかった。そこで、PIC/S加盟申請と時を同じくして、上記要求事項に添った当研究所の品質シ

1. 温度のデータと20kcal/molの活性化エネルギーの値を用い、1、2、2.5、3年間保存した時の平均キネティック温度(TKM)を3式に従い計算します。
2. 含量のデータと保存期間から分解速度を計算します。
3. 分解速度とTKMの値を5式に代入し、25°Cにおける分解速度を計算します。
4. 25°Cにおける分解速度と保存期間から4式を用いて、25°Cにおける含量を計算します。
5. 得られた25°Cの残存率と規格値を比較します。

$$k_{25} = k_{KT} \frac{\exp[-Ea / \{R(273 + 25)\}]}{\exp(-Ea / RT_{KT})} \quad (5)$$

成り行き温度で得られた含量の値から 25°C保存における含量の推定							
使用した温度データ	期間(年)	平均気温(°C)	T _{KM} ¹⁾ (°C)	含量(mg/錠) ²⁾	k _{obs} (T _{KM})(mg/day)	k _{est} (25°C)(mg/day)	含量(mg/錠)(25°C)
2008/1/1-2008/12/31	1	16.5	19.5	9.88	0.000320	0.000601	9.78
2008/1/1-2009/12/31	2	16.6	19.5	9.77	0.000318	0.000601	9.56
2008/1/1-2010/6/30	2.5	15.9	18.9	9.73	0.000295	0.000598	9.45
2008/1/1-2010/12/31	3	16.7	19.9	9.63	0.000334	0.000600	9.34

1) Ea:20kcal/mol を仮定して計算
 2) 初期に含量：10mg/錠、25°Cにおける分解速度：0.0006mg/day、Ea：20kcal/mol の製剤を東京都の気温データに保存したときの含量

図5 安定性モニタリングにおけるなりゆき保存からICH条件への外挿

表4 OMCLの品質システムに関する項目比較

国立医薬品食品衛生研究所の品質マニュアル	「GMP 調査要領の制定について」別添2	ISO17025 / JIS Q 17025:2005
<ul style="list-style-type: none"> 目的 適用範囲 定義 参照規格 国立医薬品食品衛生研究所長の責任 組織・責任 管理体制 職員 施設および構造設備 手順書等 取り決め 試験検査 試験検査の成績の発行 苦情等の処理 自己点検 文書および記録の管理 公的試験検査の計画的な実施 マネジメントレビュー 	<ul style="list-style-type: none"> 適用範囲 定義 組織 職員 構造設備 手順書等 取り決め 試験検査 試験検査の成績書の発行 試験方法の妥当性確認 変更の管理 逸脱の管理 試験検査結果等の妥当性に関する情報及び不良等の処理 自己点検 教育訓練 文書・記録の管理 監督 	序文 1. 適用範囲 2. 引用規格 3. 用語及び定義 4. 管理上の要求事項 4.1 組織 4.2 品質システム 4.3 文書管理 4.4 依頼、見積仕様書及び契約の内容の確認 4.5 試験・校正の下請負契約 4.6 サービス及び供給品の購買 4.7 依頼者へのサービス 4.8 苦情 4.9 不適合の試験・校正業務の管理 4.10 改善 4.11 是正処置 4.12 予防処置 4.13 記録の管理 4.14 内部監査 4.15 マネジメントレビュー 5. 技術的要求事項 5.1 一般 5.2 要員 5.3 施設及び環境条件 5.4 試験・校正の方法及び方法の妥当性確認 5.5 設備 5.6 測定のトレーサビリティ 5.7 サンプリング 5.8 試験・校正品目の取り扱い 5.9 試験・校正結果の品質の保証 5.10 結果の報告

システムに向けての体制作りが始まった。

4.1 国立医薬品食品衛生研究所の品質システム

OMCLとしての体制作りの基礎となったのは平成24年2月16日に出された「GMP調査要領の制定について」¹⁴⁾の別添2の記載内容である。項目を表4に示す。当研究所は厚労省直轄の施設研究機関であり、レギュラトリーサイエンスを基本とした医薬品分野、食品分野、生活関連分野、生物系・安全性分野、安全情報関連分野における試験研究業務が中心である。研究部は20の部より組織され、各研究部の業務は行政対応だけでなく基礎研究部門による探索的研究も行われている(図6)。当研究所においてまず必要だったのは、GMP調査に際して発生する可能性のあるサンプルの受入を担当する部の特定である。最終的にOMCLとして関与する部は、既に収去試験を行っている薬品部、生薬部および生活衛生化学部の他、現在は受け入れていないが将来受入の可能性のある生物薬品部及び遺伝子細胞医薬部とされた。

品質システムに欠かせないのは信頼性保証部門であるが、当研究所は各部、各室の専門に独自性があり、他の部門の人間が容易に当該部の試験内容を理解することは難しいと考えられた。そこで、所全体を統括する信頼性

保証部門責任者に紐付ける形で、各部に信頼性保証副責任者を置くことになり、原則として各部の部長がこの責任者に当たることとした(図7)。また、試験検査部門責任者は原則として試験を担当する部または室の長がなることとした。個々の試験検査の結果をチェックする品質管理責任者は当該試験検査部門の試験担当者以外の者があたることになった。このように、当研究所の特殊性を考慮し、図8のような構成となった。

次の準備段階として品質システムの骨子と成る品質マニュアルとそれに紐付けられる手順書の整備が必要であ

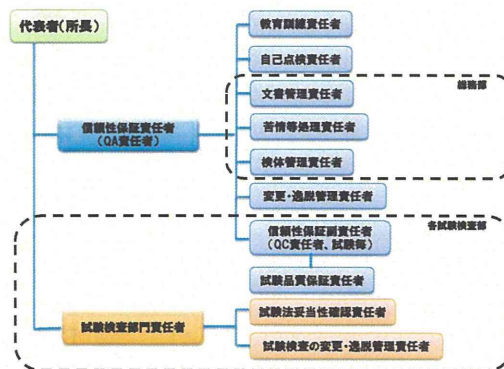


図7 国立医薬品食品衛生研究所のOMCL組織・責任体制

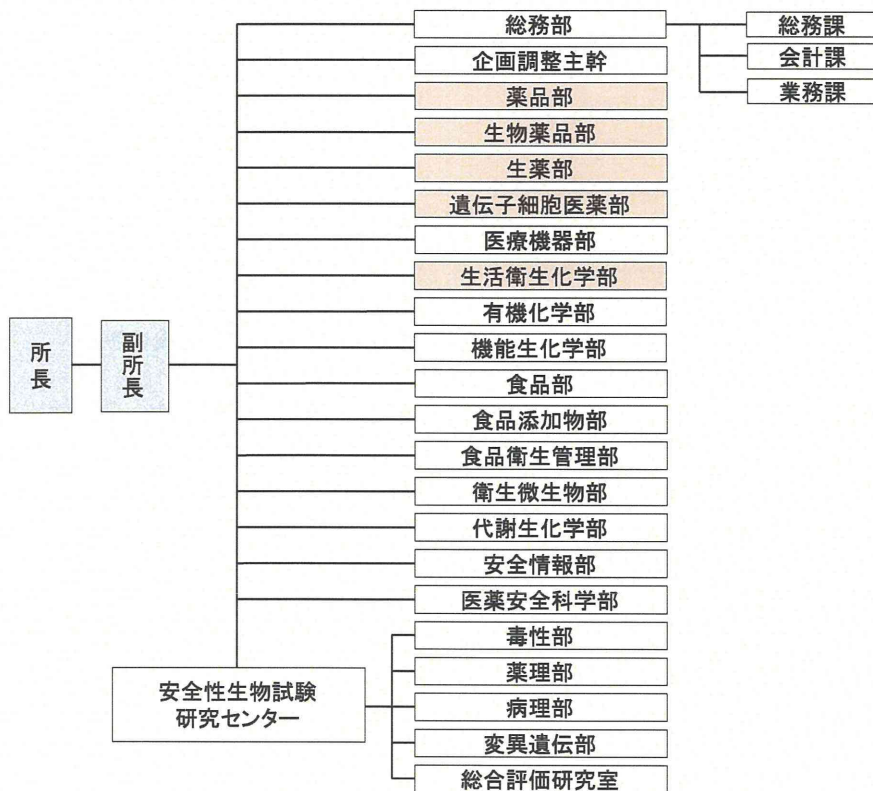


図6 国立医薬品食品衛生研究所の組織図

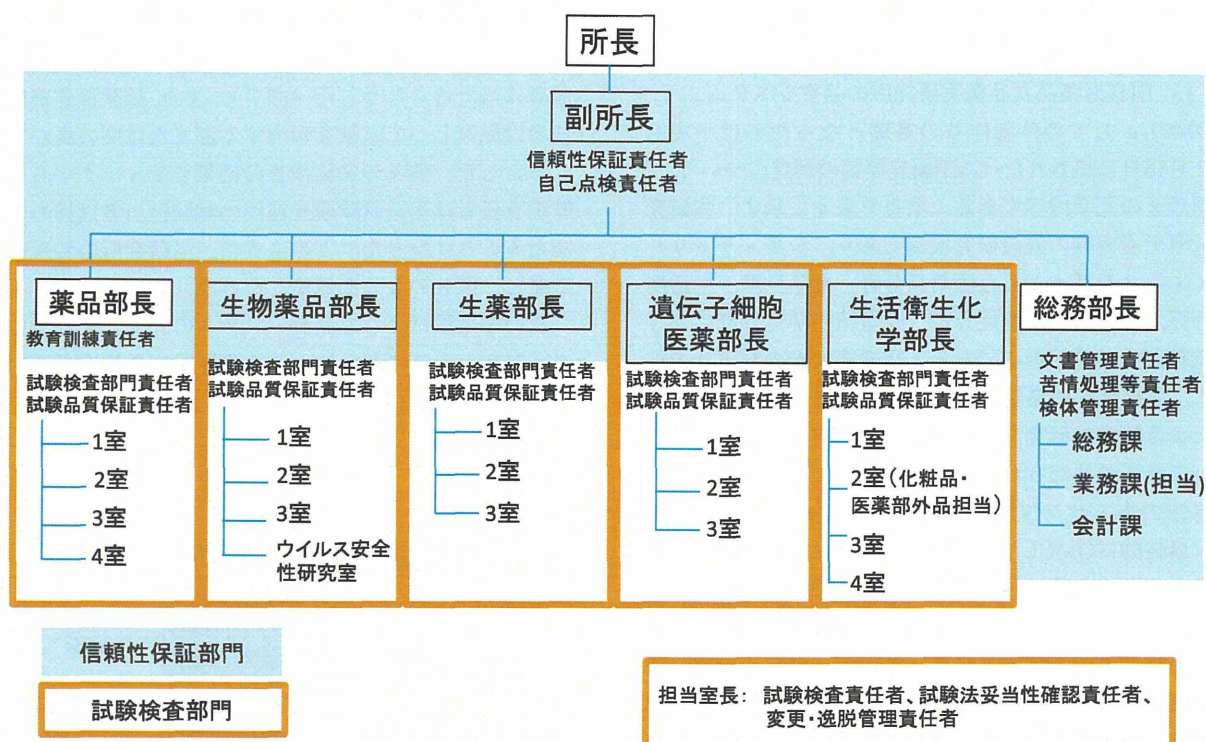


図8 国立医薬品食品衛生研究所OMCL組織図

った。これらの文書のひな型は厚生科研の研究班¹⁵⁾により作成され、当研究所のみならず、各都道府県のOMCLとして位置づけられた地衛研にとっての品質システムのひな型として重要な役割を担った。

4.2 OMCLのための品質マニュアルと手順書の作成

厚生労働科学研究班¹⁵⁾の活動として、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OMCLの品質システム構築を行うこととした。マニュアル素案作成はPMDA品質管理部が原案を提供し、研究班の地方衛研のメンバーを中心に作成が進められた。

マニュアル作成を通じて各都道府県の抱える諸問題が明らかになった。地方衛研と一口に言ってもその規模、役割は都道府県によって大きく異なり、薬事部門が独立して存在するところから、一つの部門で食品や環境（飲用水等）など複数分野の試験検査を行っているところなどがあり、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。さらには、地方においては、一般に薬品より食品や環境関係の検査業務量が多く、地衛研における薬事部門の業務減少などから、検査業務を取り止めてしまった自治体もあるとの報告があった。これは、医薬品の場合は製造所で品質の悪い医薬品が作られ、流通する可能性が過去に比べ低くなっており、違法薬品を除

いては試験検査を行うニーズの薄れたことが原因であると考えられる。さらには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った。この様な状況から「信頼性保証部門」の設置が最大の困難となる場合が多い。このことを踏まえ、信頼性保証部門の置き方については必ずしも独立した部門を要件とはせず、試験検査担当者と分離されており、結果のダブルチェックが確実に行え、第三者として信頼性を評価できるとこととしたこの様な状況を踏まえ、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9）が作成された。

4.3 国立医薬品食品衛生研究所の品質マニュアル

当研究所の品質マニュアルの項目は図9にしめされた通りである。個々の項目については以下の通りである。

4.3.1 目的、適用範囲、定義

まず、目的は「継続的に試験の信頼性を向上させること」と明確に規定されている。さらに適用範囲では平成24年2月16日に出された課長通知「GMP調査要領の制定について」¹⁴⁾がこの品質マニュアルの作成の根拠となっていることが示され、OMCLの定義と、当研究所がOMCLとして受け入れる検体について述べられている。検体は大きく分けて立ち入り検査（薬事法第71条に基づく検査命令）、一斉収去（薬事法第69条第3項、第69条の

2第1項に基づく一部取去)および検定(薬事法第43条による検定)のいずれかによるものと明確に法的根拠が示されている。

4.3.2 参照規格

PIC/Sの要求する試験検査機関の品質システムは国際規格に準拠していることが求められ、品質マニュアル中にISO17025-2000, ISO9001-2008を参照しているという文言を入れる必要がある。これらのISO規格の要求を表5に示したが、これらの規格はすでにICH Q10に規定されている品質システムと同様のものである。PIC/S加盟のためのオンサイト査察時は特にこの国際規格が参照されていることが重視された。

4.3.3 国立医薬品食品衛生研究所長の責任(コミットメントと品質方針)

この品質システムに特徴的なのは上級管理者が試験検査品質にコミットメントすることであり、自己点検やマネジメントレビューによって常にシステムを見直し、現状に則したものに変わっていくことが期待され、またそれに必要な人的、財政的リソースを確保するよう求められている。この、「commitment」に対して簡潔に一言で言い表せる日本語はなく、意味としては「責任を持って関与し遂行する」となる。試験の品質を保証するためには人事権と財務処理権を持つ所長が関与しない限り実行はおぼつかないという、正に現実的な背景を持っている。我が国の場合、ともすればタテマエが先行し実質が伴わないケースがあるが、グローバルな「コミットメント」はこの様なあり方に釘を刺しているとも言える。

4.3.4 組織・責任

上記のような代表者の責任の下、品質システムを機能させるための各責任者が任命される。具体的には先に示した図7, 8のような組織となった。現在まで厚労省に対する窓口として文書および検体の受け渡しの実務を担ってきた総務部長(業務課)を文書管理、検体管理および苦情処理の責任者とする事とし、これまでの手順が生きるような形を考慮した。

4.3.5 管理体制, 職員

4.3.4で示した通り各責任者にはそれぞれの責務が与えられる。また、実際に試験検査または信頼性保証を担当する者については、その者に担当者としての資格があるかが問われる。品質システムでは名目だけの責任者という存在は許されず、常に適格者かどうかを文書等によって明確に示すことが求められる。これは責任者のみならず試験検査の担当者、試験内容をチェックする品質

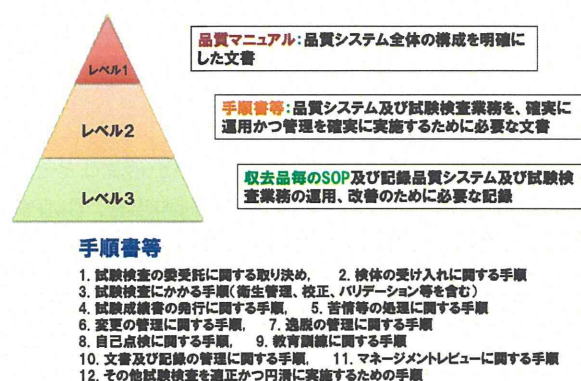


図9 国立医薬品食品衛生研究所のOMCL品質システムの文書体系

表5 ISO/IEC 17025 (JIS Q 17025)「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」

- 試験所・校正機関はその請け負った試験/校正活動の種類、範囲及び数量を含むその活動範囲に適した品質システムを確立、実施及び維持しなくてはならない。
→ 品質マニュアルと手順書等
- 試験所・校正機関又は検査機関の上級管理者に「継続して適切かつ有効であることを確保するため及び必要な変更又は改善を取り入れるために、その機関の品質システム及び試験、校正又は検査活動の見直しを実施すること。」
→ マネジメントレビュー
- もし試験所・校正機関が第三者機関であると承認されることを望む場合には、公正であること並びにその機関及び機関の要員が技術的判断に影響し得る不当な商業的、財務的又はその他の圧力を受けないことを実証できることが望ましい。
→ 利益相反

管理担当者についても同様である。また、一旦適格者として認められたとしても、それは恒久的に保証されるものではなく、常に教育訓練によって最新のシステムに対応できることが求められている。従って適格者の認定についても定期的に見直しが行われる。上記のような責任体制では人事異動により責任者の交代を余儀なくされるが、上級の責任者に対しても、常に品質システムについての十分な知識を持ってもらうよう、教育・訓練を行う必要がある。

4.3.6 施設および構造設備

施設および構造設備に関しては試験検査が滞りなく行えるような状態を維持するだけでなく、試験者への配慮も同様に求められる。当研究所は構造、設備ともやや古い感は否めないが、数年後に移転を控えており、移転後の構造設備についてはOMCLとしての要件が満たされるような配慮が行われる予定である。

4.3.7 手順書等

品質システムの骨子をなす品質マニュアルを頂点として必要な手順書が準備された。手順書のうち全所に共通なものをレベル2、各部または各室レベルで用意すべきものをレベル3として区別した。レベル2の手順書は先

になされた通知¹⁴⁾の別添2に記載された手順に対応している。マニュアルの構成を図9に示した。

4.3.8 取り決め

この項では「委託者の長」と取り決めを結ぶこととなっているが、国立医薬品食品衛生研究所の場合、GMP調査の調査権者である厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長（監麻課長）となる。取り決めの項目の中には、検体や試験結果の授受の方法や重大な逸脱への対応案の他、当研究所で試験が困難な場合の試験委託についても取り決めに盛り込まれることが記されている。また、取り決めは毎年新たに結ぶことになっている。

4.3.9 試験検査および成績の発行

品質マニュアルに記載されている試験検査と成績の発行の項には、どの試験検査にも共通する一般的な事項のみが記載されており、個々の試験検査に必要な具体的な内容はレベル3以下の手順書に記載される。ここでは検体の受け渡し、合否判定、試験の外部委託などについての一般的な事項が記されている。

4.3.10 苦情等の処理

国立医薬品食品衛生研究所の場合、多くの機関からの検体を受け入れているわけではなく、委託機関は厚生労働省監麻課にはほぼ限られているため、一般的な苦情処理の規定の必要性は低い。実際、「GMP調査要領の制定について」別添2においても苦情処理という項目はなく、代わりに「13. 試験検査結果等の妥当性に関する情報及び不良等の処理」と言う同種の項目がある。いずれは取り決めなどの項目に移行できるかもしれないが、PIC/Sガイドラインにおいては、苦情（Complaint）に関する項目は重要視されており、グローバル基準では試験を委託する機関として苦情対応がシステムに盛り込まれていることが重要視される。PIC/Sでは試験の委託者からの苦情や、取去先の製造業者等からの苦情のみでなく、薬局、医療関係者、消費者からの品質に関する情報への対応もOMCLに求められている。国立医薬品食品衛生研究所においても当該情報に関するリスク評価を行って、必要な対応をとる（関係部署等に連絡するなど）か、あるいはGMP査察担当部門等と共同で評価する手順を検討しておく必要があると考えられる。

4.3.11 文書および記録の管理

品質システムにおいては試験結果に紐付けられるすべての記録がトレーサブルであり、また改ざんの恐れがないような記録であることが求められる。変更等が行われた場合はその履歴についても確実に残さなければなら

い。また、記録が間違いのないものであることを担保するため、責任者の認証と日付が記録と共に無ければならない。

なお、保管期限については品質マニュアルではなくレベル2の「文書及び記録の管理に関する手順」に規定されており、通常の文書の保存期間は5年、生物由来製品および特定生物由来製品の試験検査に係る資料の保存期間は10年とされている。

4.3.12 自己点検、試験検査の計画的な実施とマネジメントレビュー

会社などのマネジメントの基本であるPDCAサイクル（計画Plan→実行Do→評価Check→改善Act）がここに取り込まれている。この考え方はISO 9001, ISO 14001, ISO 27001, JIS Q 15001などの管理システムにも取り入れられているが、品質システムにおいては、特に自己点検とマネジメントレビューが円滑な運営の要になっている。日本では一度定められたルールを変更することにためらいがあり、現状とそぐわない部分があっても無理をしてルールを守ろうとし、結果としてリスクを増大させてしまうケースがあるが、品質システムでは、システムの見直し（レビュー）を常に行いシステムを改善していくことにより、システムが単なるタテマエにならないように配慮することが求められる。

4.4 国立医薬品食品衛生研究所における品質システムの認定

当研究所は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ている。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、手順書・様式の不備、機器等の使用記録の不備、変更管理やOOS（Out of Specification）への対応、責任者による確認や認証が不明確などに関するものであった¹⁶⁾。査察の結果を受けて、自己点検の頻度を上げ、書面調査による認定の廃止、手順書の改訂などが行われた。また、分析バリデーションに関しては議論がなされたが、こちらで新たに開発されたもの、大きく変更されたものに関してのみICH Q2のレベルのバリデーションが必要との見解が示された。PIC/Sオンサイト査察時の査察官の感想として「国衛研の印象として建物は古いものですが、機器は新しく、能力もしっかりしているという印象である。」とのコメントがあったことを付け加えておく。

4.5 解決すべき問題点

海外のOMCLは試験検査を専業としているところが多く国立医薬品食品衛生研究所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現在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。

5. GMPと日本薬局方

日本薬局方は医薬品の規格基準書であり、一般試験法にしたがって医薬品各条の規格試験を行い、規格値を満足すれば、我が国では医薬品として認められることとなっている。GMPとの関連では、医薬品製造における出荷試験がこれに対応していると考えられる。しかし、ICH Qカルテットに代表される近年の医薬品品質保証の傾向は、製造から出荷までの全ての過程を品質システムによって担保すべきという考え方であり、薬局方の試験規格をベースとする「Quality by Test」から、製造全体を制御する「Quality by Design」へ大きなパラダイムの変換が起きている。日本薬局方もこのような状況に対応すべく、2013年2月から川西座長を中心に製法問題小委員会が発足し、現行の日本薬局方が対応できない「工程管理による品質保証」の枠組みを取り入れようとしている。具体的には、すでにEPの各条にある「Production」と同じような、製造時の要件を各条に盛り込む形での記載が検討されている。また、異なる製造法による原薬や製剤

を同一の品目として記載できるような、よりグローバルな医薬品製造に対応した規格に出来るような検討がなされている。このように、薬局方の試験規格もGMPでの工程管理と連携するように徐々に変化していくと思われる。

6. まとめ

我が国におけるPIC/S加盟に伴う、GMP査察の品質システムの再構築は、今まで新薬申請のみが適用範囲だったグローバルな品質保証概念を、GMP査察が適用されるすべての医薬品、医薬部外品の製造企業へも適用することになる。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、査察当局、OMCLについても、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。

謝辞

品質マニュアルひな形の作成にご尽力いただいた厚生労働科学研究班の守安貴子様、岸本清子様、只木晋一様、熊坂謙一様、沢辺善之様他、各研究班のメンバーの皆様、またGMPについてご指導いただいたPMDAの櫻井信豪部長他、品質管理部の皆様、厚労省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に在職された大蔵直樹様、安部彬様、また国立医薬品食品衛生研究所において品質システム構築に多大な御協力をいただいた全ての皆様に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) Website: The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S), <http://www.picscheme.org>
- 2) 「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、事務連絡、平成24年2月1日
- 3) 「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」の質疑応答集(Q&A)について、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、事務連絡、平成24年2月1日
- 4) 平成21~23年度 厚生労働科学研究報告書「GMP査察手法等の国際整合性確保に関する研究」(H21-医薬一般-009)、研究分担者:木納康博、櫻井信豪、檜山行雄(研究代表者:四方田千佳子)
- 5) 檜山行雄, “PIC/S加盟について - 申請の課題と展望 -”, *Pharm Tech Japan*, 28(11), 2229-2238 (2012)
- 6) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 医療用ガスに関する製造管理及び品質管理の基準(自主基準)について, 事務連絡, 平成24年2月13日

- 7) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準(日本製薬団体連合会自主基準)について, 事務連絡, 平成24年2月16日
- 8) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」(GMP施行通知改訂), 薬食監麻発0830第1号, 平成25年8月30日
- 9) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 「GMP事例集(2013年版)について」, 事務連絡, 平成25年12月19日
- 10) 檜山行雄, “プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準(その1)–ICHガイドライン及び質疑応答・留意事項における国際的期待–”, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.45 No.4, 282-287(2014)
- 11) 檜山行雄, “プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準(その2)–欧米のガイドライン発行状況, 我が国のバリデーション基準の改定方針と概説–”, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.45 No.5, 380-386(2014)
- 12) 平成23~25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整合化に関する研究(H23-地球規模-指定-007), 研究代表者: 櫻井信豪
- 13) 平成23~25年度 厚生労働科学研究報告書, 医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に関する研究(H23-医薬-一般-010), 研究代表者: 香取典子
- 14) 「GMP調査要領の制定について」, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 薬食監麻発0216第7号, 平成24年2月16日
- 15) 平成24~26年度 厚生労働科学研究報告書, 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(H24-医薬-一般-003), 研究分担者: 香取典子(研究代表者: 四方田千佳子)
- 16) 坂本知昭, “OMCL認定及びPIC/S加盟に向けた国立医薬品食品衛生研究所の取り組み”, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 印刷中

《イントロダクション》

日本の PIC/S 加盟と薬事行政へのインパクト

香 取 典 子* Noriko Katori

国立医薬品食品衛生研究所

1. はじめに

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医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム (PIC/S, The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, <http://www.picscheme.org/>) を通じ, 国際協働が欧州を中心に米国をふくめ約 40 を越す加盟国により進められている。我が国も 2012 年に PIC/S への加盟申請を行い, 今年 2014 年 7 月から加盟国の一員となった (表 1)。今後は国際的に整合のとれた医薬品 GMP 査察手法により, 査察の効率化及び査察結果の国際的相互利用が可能となる。また, 査察結果の透明度の向上及び査察業務全般の効率化が期待される。一方, 査察を受ける製薬企業にとっても国際基準の査察を受けることになり, 品質保証体制の向上が望めるという利点が生じる。ここでは PIC/S についての概略と品質システムを基本としたグローバルな医薬品 GMP 査察手法について述べ, 我が国のこれまでの日本における GMP 査察との相違点及び加盟による医薬品行政への影響について述べたい。

2. PIC/S の歴史と GMP 査察のグローバル化

PIC/S の前身は PIC (Pharmaceutical Inspection

*国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室室長。秋田県出身。1978 年東北大学薬学部卒業, 1980 年東北大学大学院薬学研究科修士課程修了。1980 年国立衛生試験所勤務 (2004 年に国立医薬品食品衛生研究所と改称)。1996 年薬学博士。2011 年 4 月より現職。モットー: 買わない宝くじは当たらない。連絡先: 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 E-mail: katori@nihs.go.jp

表 1 日本の PIC/S 加盟申請の経緯

平成 24 年 3 月 9 日	厚労省から加盟申請書提出
平成 24 年 5 月 7, 8 日	PIC/S 総会 (ジュネーブ) 審査国が決定: スウェーデン (ラポーター), アイルランド, スペイン, オーストリア, オーストラリア, シンガポール, スイス
平成 25 年 4 月 15~22 日	実地審査 (原薬) EU と PIC/S の合同チームより実地調査を受け, 平成 25 年 6 月 5 日付で EU に対する原薬輸出供給免除国のリスト (White Lists) に日本が記載された。
平成 25 年 5 月 28, 29 日	PIC/S 総会 (ジュネーブ) 日本の書面審査通過をラポーターが報告。
平成 25 年 9 月 9 日~13 日	実地審査 (原薬以外, OMCL)
平成 25 年 10 月 7, 8 日	PIC/S 総会 (オタワ) 9 月の実地審査について報告された。
平成 26 年 5 月 15, 16 日	PIC/S 総会 (ローマ) 日本の PIC/S 加盟が承認された。
平成 26 年 7 月 1 日	日本が正式に PIC/S に加盟

Convention) と呼ばれ, EU の枠組みの中での組織であったため, 欧州以外の国が正式参加出来なかったが, 現在の PIC/S は GMP 調査当局による法的効力を持たない非公式な協力組織であり, 欧州以外の国の参加が可能となった。PIC/S 発足当初は EU を中心にした 18 カ国のメンバー構成であったが, その後, 北米やアジアなどからの参加機関が増え, 2011 年には米国 FDA も加盟し, 2014 年 7 月に日本と韓国が加盟して 43 カ国, 45 当局 (表 2) となった。さらにブラジル, イラン, フィリピン, ウガンダなどが加盟申請中である。

PIC/S の主な目的は PIC/S 査察における情報共有と査察技術の向上, それにガイドラインなどのハー

表2 2014年7月現在のPIC/S加盟国・当局

地域	国名
ヨーロッパ	オーストリア, ベルギー, キプロス, チェコ共和国*, デンマーク, エストニア, フィンランド, フランス*, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, アイスランド, アイルランド, イタリア, ラトビア, リヒテンシュタイン, リトアニア, マルタ, オランダ, ノルウェー, ポーランド, ポルトガル, ルーマニア, スロバキア共和国, スロベニア, スペイン, スウェーデン, スイス, ウクライナ, イギリス*
北米・南米	カナダ, 米国, アルゼンチン
アジア・太平洋	オーストラリア, 台湾, インドネシア, マレーシア, ニュージーランド, シンガポール, 日本, 韓国
アフリカ・アラブ	イスラエル, 南アフリカ

*1カ国で2当局が加盟している。

モニタリングなど、公衆衛生のために以下の事項を実現することである。

- A) GMP 査察分野における相互信頼の維持と査察品質の向上をはかるため、加盟当局の協力関係を推進強化する。
- B) 情報や経験を共有する枠組みを提供する (Voluntary basis)。
- C) 査察官や関連の技術専門家を対象とする相互トレーニングを開催する。
- D) 製造所の査察及び公的試験機関で実施する試験に関する技術的な基準と手順の改善、調和を図るため、共同の取り組みを継続する。
- E) GMP 基準の作成、調和、維持を目的とした共同の取り組みを継続する。
- F) グローバルハーモナイゼーションを実現するために、共通の基準と手順を採用するための国家協定を締結した他の規制当局との協力関係を拡大する。

(PIC/S 1/95 3. より)

また GMP 査察の調和のみならず、関連する公的試験検査機関 (OMCL, Official Medicines Control Laboratories) の技能やシステムの調和も視野に入っている。この目的に添った PIC/S の主な活動は、相互トレーニングのための共同査察プログラム、エキスパートサークル会議、教育セミナーなどであり、また、加盟申請の評価、メンバー機関の定期的再評価も行われる。日本では、加盟後の 2014 年 12 月に QRM に関するトレーニングが PMDA 主催で行われる予定になっている。

PIC/S の活動として特に重要なのは国際共働による GMP ガイドラインの作成である。従って加盟の

条件には PIC/S ガイドラインを批准することが挙げられる。表 3 に 2014 年 3 月に改訂されたガイドラインの項目名を挙げた。PIC/S ガイドラインの第一部は 9 章から成っているが、最も重要な第 1 章は「品質マネジメント (Quality Management)」であり、その中には今まで日本の GMP 調査では要件とされていなかった品質リスクマネジメントが入っている。また、第二部は原薬 GMP のためのパートで、ICH Q7, 「原薬 GMP のガイドライン」とほぼ等しい内容となっている。このように、日本の GMP 関連の法令、通知と PIC/S ガイドラインには相違点があり、加盟申請にあたっては国内の GMP 関連のガイドラインなどを整備する必要に迫られた。

3. PIC/S 加盟申請に向けての日本の体制作り

日本の GMP 査察の国際統合化へ向けての課題を明らかにするため、H21 年度から厚生労働科学研究班¹⁾が「GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究」のテーマで立ち上げられギャップ分析が行われた。また H22 年度からは医薬食品局長主催の調査当局の幹部から構成される GMP 調査体制強化検討会が作られ、PIC/S ガイドライン比較分析ワーキンググループが立ち上げられた。図 1 に示されるように複数の研究班²⁾、ワーキンググループ等による検討の結果、PIC/S 加盟に向けて以下の課題が抽出された³⁾。

- ① GMP 調査当局の品質システムの整備、連携
 - ② 個々の GMP 調査員の質の確保
 - ③ 国内 GMP 関連規制と PIC/S GMP ガイドの同等性確保
- ①は、日本においては品目によって GMP 調査を

表3 PIC/Sガイドライン

PIC/Sガイドライン項目名 (2014.3.1 発出)		
CHAPTER 1—QUALITY MANAGEMENT > Principle > Quality Assurance > Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP) > Quality Control > Product Quality Review > Quality Risk Management CHAPTER 2—PERSONNEL > Principle > General > Key Personnel > Training > Personal Hygiene CHAPTER 3—PREMISES AND EQUIPMENT > Principle > Premises <ul style="list-style-type: none"> • General • Production Area • Storage Areas • Quality Control Areas • Ancillary Areas • Equipment 	CHAPTER 4—DOCUMENTATION > Principle > Required GMP Documentation (by type) > Generation and Control of Documentation > Good Documentation Practices > Retention of Documents > Specifications > Manufacturing Formula and Processing Instructions > Procedures and Records CHAPTER 5—PRODUCTION > Principle > General > Prevention of Cross-contamination in Production > Validation > Starting Materials > Processing Operations-Intermediate and Bulk Products > Packaging Materials > Packaging Operations > Finished Products > Rejected, Recovered and Returned Materials	CHAPTER 6—QUALITY CONTROL > Principle > General > Good Quality Control Laboratory Practice > Documentation > Sampling > Testing > On-going Stability Programme CHAPTER 7—CONTRACT MANUFACTURE AND ANALYSIS > Principle > General > The Contract Giver > The Contract Acceptor > The Contract CHAPTER 8—COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL > Principle > Complaints > Recalls CHAPTER 9—SELF INSPECTION Principle

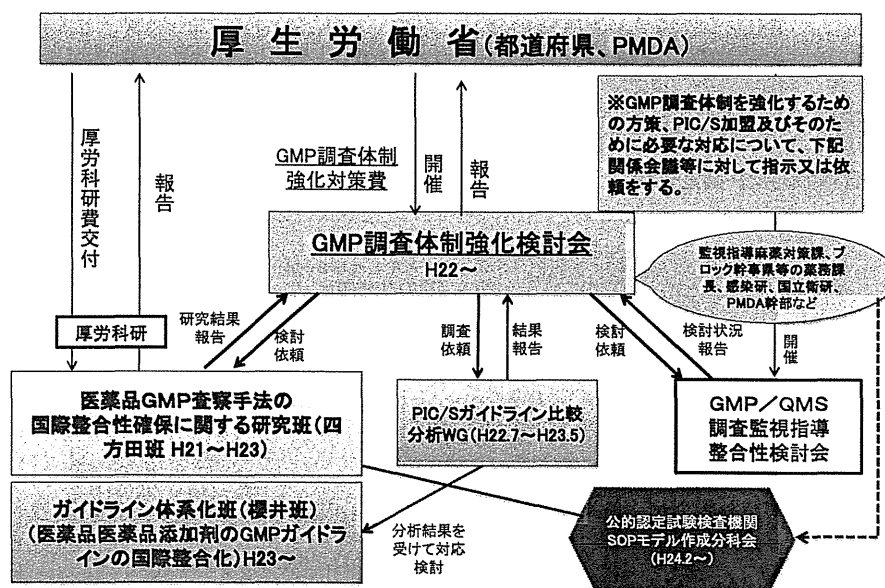


図1 GMP調査体制に関する検討体制

行うのは PMDA か地方庁かの区別があるが(図2), PIC/S に1つの当局として加盟するためには, これらの国内調査権者 (PMDA と都道府県) が同一の品質システムで動いていることを示す必要があるということである。

②は GMP 調査を行う査察官の査察のパフォーマンスが国際レベルである必要があるということである。実際には PMDA と地方庁では査察対象が異なるため査察官のレベルは同一ではなく, また, 地方においても製造所の数によって経験値が異なるため, レベルも当然都道府県間で異なってくる。さらに, 地方公務員の場合約3年に一度人事異動があり, 経験を長年にわたって積むことが困難な事情があり, これらを克服して査察レベルが維持できるシステム/制度を作る必要がある。

③は PIC/S GMP では医療用ガス及び生薬の刻み

工程が GMP 適用となっているが, 日本では適用外である点が異なっていたため, この部分を補うべく「医療用ガスに関する製造管理及び品質管理の基準(自主基準)について」と「生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準(日本製薬団体連合会自主基準)について」の2つの事務連絡が平成24年2月に出された。また, 全般的には GMP の基本的な考え方にはギャップはないが, 各論的(特定の設備に対する要件等)な部分で, 国内の GMP 関連のガイドライン等(図3)では「具体的な記載がない部分があるケース, また, 事務連絡, 自主基準等, その位置付けが曖昧なものに要件が記載されている」など, どこに何が書いてあるか把握しにくく, 規制要件なのかどうか等の位置付けが不明瞭なことから, 調査に多大な労力が必要であった。これらを整理し, 将来的には統一的な体系を目指すことが望ましいと考えられる。

4. GMP 関連のガイドライン等の整備

まずガイドライン整合化の対策として, PIC/S ガイドラインを国内ガイドラインの1つとして取り込むことが決められ, 「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」及び質疑応答集(Q&A)が事務連絡として平成24年2月に発出された。さらに, ギャップ分析の結果抽出された以下の6項目について, GMP 施行通知と事例集の改訂が行われ, それぞれ「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて(GMP 施行通知改訂)」(薬食監麻発0830第1号,

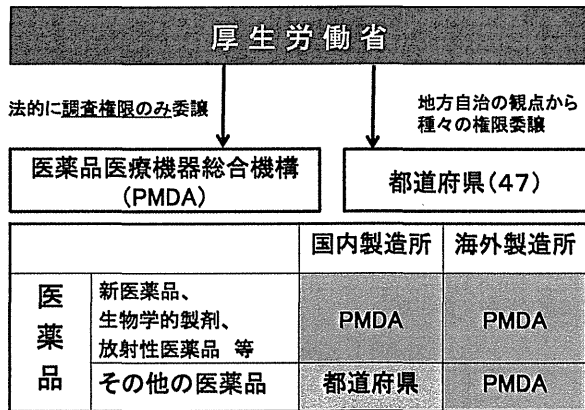


図2 日本の GMP 調査体制

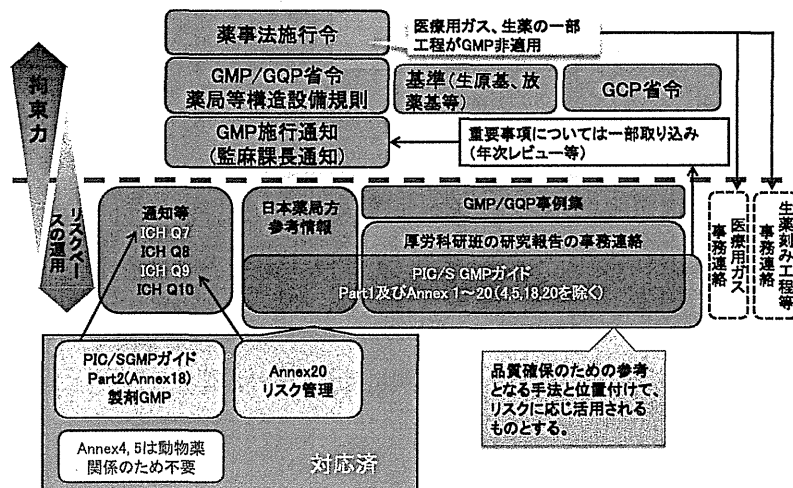


図3 現在の GMP 法体系

平成 25 年 8 月 30 日) と「GMP 事例集 (2013 年版) について」(事務連絡, 平成 25 年 12 月 19 日) として発出された。

- ① リスクマネジメントの概念の取り込み
- ② 製品品質の定期照査 (年次レビュー等) の導入
- ③ サプライヤー管理 (原材料メーカーの管理)
- ④ 安定性モニタリング (オンゴーイングでの経時安定性)
- ⑤ 参考品 (製品だけでなく原材料も保管)
- ⑥ バリデーション基準の全面改訂 (バリデーションマスタープラン, IQ/OQ/PQ, プロセスバリデーション, 回顧的バリデーション等)

①の品質リスクマネジメントについては ICH での国際調和の過程で ICH Q9 においてすでに解説されており, 医薬品の品質管理において重要な概念であることはすでによく知られているが, こと我が国の GMP に関しては, この PIC/S ガイドラインにおいて初めて導入されたと言える。従って, 今後は PIC/S の調査の項目の 1 つとして品質リスクマネジメントが追加されることとなる。また, ②の年次レビュー (Annual Review) は海外では一般的であるが, 日本においては前回 2005 年の改正時に取り入れることも検討されたが, 業界団体の反対により見送ったという経緯がある。③のサプライヤー (原材料メーカー) 管理では今まで以上に厳しい管理が求められ, 原薬のみならず添加剤, 一次包装材まで医薬品の品質に影響を与える原材料は全て対象となる。また, 供給側へのオンサイト査察など確実な管理をする必要がある。④の安定性モニタリングとは, 最終製品の安定性を定期的にモニタリングし, もし予想される安定性が使用期限内に規格値を外れる可能性がある場合は, 速やかに回収などのアクションを取ることである。PIC/S ガイドラインでの安定性モニタリングの保存条件は ICH Q1 に示された長期安定性試験の保存条件と同様とされている。しかし, 日本における ICH ガイドラインの適用範囲は新薬申請に限られており, ジェネリック医薬品や OTC には長期安定性試験は適用されてこなかった。例えば, ジェネリック医薬品の安定性試験は加速試験のみが要求されており, また, 認可後の安定性もいわゆるなりゆき条件である。このような製造所では ICH ガイドラインの条件で保存するためには新たに保存条件設定の可能な保管設備が必要になる場合が多い。

⑤の参考品の保存に関しても最終製品のみならず一次包装材料をも含む原材料について保存することが求められ, 保管される品数が増大する。従って, PIC/S 加盟後は製造所において保管場所の確保が急務となる。⑥のバリデーション基準の改訂は 100 項目にも及ぶ大規模なものであった。改訂の目的はプロセスバリデーションの国際調和された期待への対応であり, 具体的には「品質リスク」に対するリスクマネジメント, 継続した改善につながる「ライフサイクル」の概念の導入などが中心である。特に, 改正薬事法の施行に伴い, 製造所が委託される事例も増えてきており, 製法変更, スケールアップ等のガイドライン改訂により, 適切な品質の移行が可能となる。

5. 公的試験検査機関 (OMCL) との連携

PIC/S 加盟条件には, ISO17025 基準に準拠した OMCL との連携が求められる。利益相反の観点から OMCL には営利企業でないことが求められ, 国においては国立医薬品食品衛生研究所及び国立感染症研究所が, 都道府県においては地方衛研が OMCL として位置づけられる。PIC/S の試験施設に対する要求事項は以下の通りである。

- ・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?
- ・委託試験機関は認定された基準 (ISO 17025, EDQM が審査したネットワーク等) 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?

以前から国立医薬品食品衛生研究所では市販医薬品の品質確保の一環として一斉収去試験を行ってきたが, これまでは試験を担当した部または室がそれぞれ個別に試験結果に責任を持つような仕組みであり, 所としての統一的な品質システムは存在していなかった。また, ほとんどの地方衛研においても同様であった。そこで, 厚生労働科学研究班⁴⁾の活動

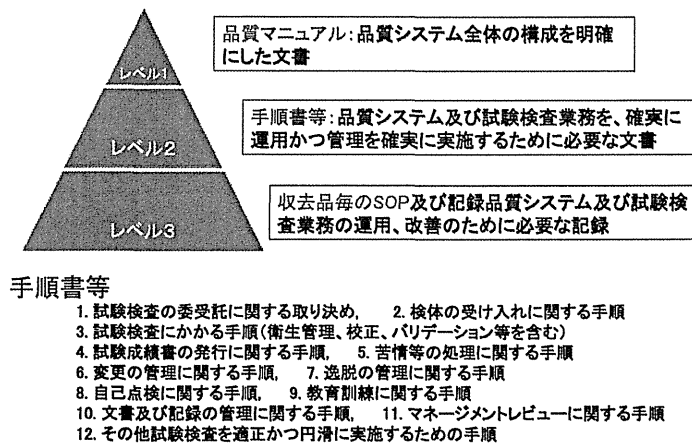


図4 OMCLのための文書体系

として、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OMCLの品質システム構築を行うこととした。マニュアル素案作成は課長通知「GMP調査要領の制定について」(薬食監麻発0216第7号、平成24年2月16日)の別添2に添うように、PMDAが原案を提供し、研究班の地方衛研のメンバーを中心に進められた。

マニュアル作成を通じて各都道府県の抱える諸問題が明らかになった。地方衛研と一口に言ってもその規模、役割は都道府県によって大きく異なり、薬事部門が独立して存在するところから、1つの部門で食品や環境(飲用水等)など複数分野の試験検査を行っているところなどがあり、1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。さらには、地方においては、一般に薬品より食品や環境関係の検査業務量が多く、地方衛研における薬事部門の業務減少などから、検査業務を取り止めてしまった自治体もあるとの報告があった。これは、医薬品の場合は製造所で品質の悪い医薬品が作られ、流通する可能性が過去に比べ低くなっており、違法・脱法薬品を除いては試験検査を行うニーズの薄れたことが原因であると考えられる。さらには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った。このような状況から「信頼性保証部門」の設置が最大の困難となる場合が多い。このことを踏まえ、信頼性保証部門の置き方については必ずしも独立した部門を要件とはせず、試験検査担当者と分離されており、結果のダブルチェックが確

実に行え、第三者として信頼性を評価できるとこととした。最終的に研究班により作成された品質マニュアル及び手順書類の構成を図4に示す。

6. 国立医薬品食品衛生研究所での取り組み

国立医薬品食品衛生研究所では上記研究班で作成された品質マニュアル及び手順書のひな型を基本にして品質システムが構築された。国立医薬品食品衛生研究所は20の部より組織され、各研究部の業務は行政対応だけでなく基礎研究部門による探索的研究も行われているが、この中でOMCLとして関与する部は、既に収去試験を行っている薬品部、生薬部及び生活衛生部の他、現在は受け入れていないが将来GMP検体を受け入れる可能性のある生物薬品部及び遺伝子細胞医薬品部が指定された。品質システムに欠かせないのは信頼性保証部門であるが、当研究所は各部、各室の専門に独自性があり、他の部門の人間が容易に当該部の試験内容を理解することは難しいと考えられた。そこで、所全体を統括する信頼性保証部門責任者に紐付ける形で、各部に信頼性保証副責任者を置くことになり、原則として各部の部長がこの責任者にあたることとした(図5)。また、試験検査部門責任者は原則として試験を担当する室の室長がなることとした。個々の試験検査の結果をチェックする品質管理責任者は当該試験検査部門(担当する室)の試験担当者以外の者があたることになった。

2013年にはPIC/Sのオンサイト査察を経験している)。査察に際しては、研究所のあらましと品質システムの概略のプレゼンテーションを行った後、実