

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  
サイエンス政策研究事業

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  
(H26-地球規模-A-指定-004)

平成27年度総括・分担研究報告書 (その1)

研究代表者 櫻井 信豪

平成28年(2016年) 3月

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  
サイエンス政策研究事業

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  
(H26-地球規模-A-指定-004)

平成27年度総括・分担研究報告書（その1）

研究代表者 櫻井 信豪

平成28年(2016年) 3月

# 目 次

## I 総括研究報告書

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……………1

櫻井 信豪

## II 分担研究報告書

1. 医薬品GMP分野 ……………11

櫻井 信豪 檜山 行雄 坂本 知昭

2. 再生医療等製品 GCTP 分野……………103

櫻井 信豪

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政策研究事業

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 27 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。本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

(1) 品質リスクマネジメント及び医薬品質システムの浸透について  
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、「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への浸透度を把握すべくアンケート調査を実施した。その結果、品質リスクマネジメントの活用の際に、リスクの洗い出しや特定することが難しく、効率的な製品品質の改善に役立てることができない製造者がまだまだ多い現状が浮き彫りになった。また、ICH Q10 に代表されるような医薬品品質システムの導入では各社の組織により品質マネジメントレビューの有効活用をするための仕組構築が課題となっていることが分かった。最終年である来年度はこれらの課題を克服するため、品質リスクマネジメントについては、具体例を示しながらリスク特定・評価のツールを提案すること、医薬品品質システムについては具体的な運用事例を示すことを計画している。

(2) PIC/S ガイドライン (Annex1) の改訂作業について  
PIC/S の無菌医薬品に関する GMP ガイドライン (Annex1) が、無菌性確保方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、この作業に日本も参画することになった。このため、研究班では、日本としての意見を速やかに提示するべく、国内の業界団体との調整も図りつつ、現行ガイドラインの修正や追加すべき箇所の検討を行った。全体的な改訂事項の提案の他、特に、改訂事項として重要と考えられた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースバッグ、ろ過滅菌の項について検討し、意見を取り纏めて PIC/S 側に提示した。来年度は PIC/S 側と調整を図りながらガイドラインを最終化させる予定。

○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改正 QMS 省令（以下、新 QMS）を関連業者に浸透させることが課題であるが、本年度はその浸透状況を把握するため、愛知県、埼玉県、静岡県にて許可を取得している製造販売業者を対象に新法への対応状況に関する実態調査を行った。その結果、特に第三種医療機器製造販売業や ISO13485 を取得していない中小企業を中心に、新 QMS 省令に対する理解が不足していること、品質

管理監督システムの構築に苦慮していること等が判明したことから、「保管向け製造業者の品質マニュアル」の作成に着手し完成させた。来年度は、既に公開している「輸入業者向け品質マニュアル」についても手直しが必要と思われる部分を改訂する予定である。また実態調査の結果から、新 QMS 省令の認識が低い輸入のみを行う製造販売業者等に対し、浸透が図れるような活動を検討する予定である。同時に、PMDA 及び登録認証機関の両調査実施者の指摘事例(平成 28 年 3 月 31 日まで)を収集し、業界全体に対して公開することで、新 QMS 省令の浸透に役立てるよう計画中有である。

#### ○再生医療等製品 GCTP (GTP) ガイドライン

平成 26 年度に医薬品医療機器法が施行され、製造販売や臨床研究等で使用される再生医療等製品／細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が、実際に運用されることになった。

GCTP 省令で新たに定義されたベリフィケーションについて、実際の運用方法を明確にするため、実行すべき事項をまとめ、平成 27 年 7 月 28 日に Q&A を発出した。これにより、再生医療等製品の恒常性を担保するために、管理戦略、製品品質の照査及び知識管理の重要性を明示し、具体的に製造所で活動すべき項目を提示できた。また、PIC/S の再生医療等製品の査察の手引き書作成のための WG が立ち上がり、日本も参画することになった。日本の GCTP との整合性も図るべく、手引き書の一部の作成に貢献した。来年度は、引き続き本手引き書の作成に関与し、最終化を進める予定。

さらに、再生医療製品については、英国の規制当局である MHRA が承認にかかる制度及び考え方の概要を公表したため、研究材料のひとつとして翻訳を進めた。

#### ○医薬品添加剤自主 GMP ガイドライン

PIC/S 加盟に関し平成 25 年度に GMP 上の要求事項を追加して、医薬品製造業者が原料等製造業者の委託先管理を実施することになった。特に医薬品添加剤は実質的な含有量が多いため、使用側(医薬品製造業者)と製造側(添加剤メーカー)が共有できる、しかもグローバルでも通用するガイドラインを作成することは極めて意義が大きい。本年度は、又、参考のため GDP も GMP と一体となって品質管理に役立つため、近い将来のため(USP General Information <1197>)の翻訳及び今まで翻訳してきた IPEC-PQG GMP ガイド 2006 をベースに医薬品添加剤のグローバルな製造及び品質管理に関する基準を元に使用側と製造側の両者の意見を参考にしながら、自主的ガイドラインとその質疑応答集の作成に着手した。その結果、自主基準として確実に遵守すべき事項、今後のグローバル化を考えた場合、遵守が望まれる事項に分類し作業を進め、前者を自主基準に、後者を質疑応答集に取り入れる方針とした。更に NSF/IPEC/ANS/363-2014 等も必要に応じて参考にし、今年度は医薬品添加剤自主 GMP ガイドライン(案)が完成した。又、必要と考えられる Q&A の作成も行った。

分担研究者

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、医薬品医療機器法登録認証機関協議会の方々、東京都、埼玉県、静岡県薬務主管部署の方々

(GCTP 関連)

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRMの方々

(医薬品添加剤関連)

日本医薬品添加剤協会、医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会、日本製薬団体連合会品質委員会の方々 その他

## 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昨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 調査実施者も 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、昨年度、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。

以上のような急速な制度の変革が多かった平成26年度を振り返ると、それぞれの分野における企業における新制度の運用が、まだまだ浸透していないことが、実施したアンケート等で浮かび上がってきた。そのため、本年度は各分野とも新しい制度の運用を困難としている企業が活用しやすい管理モデルなどを作成し、提案することを目標とした。

具体的には、医薬品のGMPについては平成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認したうえで管理モデルの作成を検討した。また、PIC/S で始まった無菌医薬品の製造に関するガイドライン（Annex1）の改訂作業に関与することで、国内の当該企業の実情を反映することに努めた。

一方、医療機器についても業界へのアンケートを通して要望が多かった、最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例を作成することを本年度の目標とした。

また、再生医療等製品については、平成27年度に2品目の承認審査が進んだこともあり、プロセスバリデーションが実施不可の場合のベリフィケーションの活用方法を提案することを目標とした。

医薬品添加剤については、業界団体が有する自主基準を改訂することを目標に挙げ、使用側（医薬品製造業者）と供給者（医薬品添加剤業者）の両者が活用可能な基準とすべく、それぞれの意見及びグローバルな基準を参考に基準改訂を試みた。

## 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実施

昨年度、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て作成した業界向けアンケートを日薬連経由で実施し、その結果を取りまとめた。アンケート内容については、一部、局方やサイトマスターファイル関連も追加して実施した。

#### B-2. PIC/S Annex1 改訂作業への参加

本PIC/S GMPガイドラインの改訂に先立って、PIC/Sから提示されたコンセプトは、



ICH Q9及びQ10ガイドラインの考えを適用することを目指すこと及び品質リスクマネジメントの概念を取り入れることで患者へのリスクを最小限とすることを考慮しつつも、科学的に不必要な要求項目を極力少なくすることに重点をおいた改訂を目指すこととされた。そのため、本研究では、まず、上記コンセプトペーパーのAnnex1の改訂方針をもとに、現行のAnnex1を見直し、改訂事項として特に重要と考えられる項目について抽出し、各項目について分科会を設置し、現行のAnnex1と製造管理及び品質管理の実態について分析した。

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

(QMS)

#### B-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 省令 への対応状況の調査

小規模の医療機器製造販売業者に対する調査として、アンケート方式(愛知県、埼玉県及び静岡県にて許可を取得している医療機器製造販売業者)及びより詳細を把握するための訪問調査(限定第三種及び第三種医療機器製造販売業者、第二種さらには ISO 取得済みの第一種製造販売業者の6企業)を実施した。

#### B-5. 最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成

業界からの要望が多かった最終製品の保管のみを実施している製造所の品質マニュアルのモデルを作成した。

#### B-6. QMS 調査での指摘事例について

第三者認証機関と PMDA が実施している QMS 調査について、指摘事項の比較及び考察を行い、公表することは企業での QMS 改善に有意義である。実際の情報収集を行うため、登録認証機関 (ARCB) への協力要請を行った。

(GCTP)

#### B-7. 再生医療等製品の製造に関するベリフィケーションについて

GCTP 省令で特徴的かつ新しい“ベリフィケーション”は、従来の医薬品のバリデーションが製品製造の恒常性の確保を目的にしていたのとは異なり、バリデーションが妥当な理由により実施できない場合に適用するものであるとされたが、その具体的な考え方が示されておらず、浸透していなかったことから、このベリフィケーションについての考え方について、業界団体(日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM) に対して意見募集を行い、そこで収集された意見を検討すると共に、ベリフィケーションに対する理解不足や疑問に応え、ベリフィケーションを実際に運用する際に必要となる要素を抽出した上で、重要な各項目を整理、検討した。

また、2015年3月に英国で出された「Building on our own potential : a UK pathway for regenerative medicine」(我が国の潜在的可能性に基づく構築:英国が再生医療に向けて歩むべき道筋)の

報告書が発行されたため、研究材料として翻訳を実施した。

(医薬品添加剤)

B-8. 医薬品添加剤の GMP 自主基準改訂について

昨年度まで翻訳等を実施し、把握してきた海外ガイドラインを参考に、本年度は医薬品添加剤協会が 2014 年度に作成した自主基準の改訂に着手した。改訂作業は製造委託側である製薬企業と医薬品添加剤製造者及び医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会の協力を得て実施した。

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結果

アンケートを集計した結果、多くの国内製造所では、これまでも変更管理や逸脱管理等の運用を通して、何らかのリスク評価を行っており、その結果を製造所内の関係部署間で共有している。このような実態を踏まえると、品質リスクマネジメント及び ICH Q10 の考え方について、国内製造所では、取込みがある程度進んでいる状況であると考えられる。しかしながら、主に国内製造販売のみに携わる製造所では、品質リスクマネジメントの活用や品質システムの効率の良い運用に関してスムーズな取り込みが難しく困惑している状況にある理由が解析結果から浮き彫りになり、また、全体の 12%の製造所では品質リスクマネジメントを実施できていないことが判明した。その課題解

決のために、実際に発生している問題点を踏まえた GMP 管理モデルを示す手法は、これまで遅滞していた品質リスクマネジメント及び ICH Q10 の概念の運用を活性化させ、結果として GMP 管理水準の国際統合化を促進するものと考えられる。

C-2. PIC/S Annex1 改訂作業について

研究班では、Annex1 の改訂に関し、特に重要な項目として、環境モニタリング、シングルユースシステム、ろ過滅菌の 3 点を抽出し、それぞれの分科会で検討した結果に基づき、PIC/S 側に改訂案を提示した。平成 28 年 2 月時点で、検討参加各国から提示された案文全体について開示されていないが、PIC/S 加盟国への案文の提示、パブリックコメント、総会での承認を経て改訂作業が終了する見込みである。

C-3. GMP/GDP inspectors working group への参加結果について

EU 内で行われている各種ガイドラインの作成及び改訂作業の最新動向を知ることができ、日本の GMP 調査方法等への応用を検討するのに有用な情報であった。また、PIC/S の動向や EMA 以外の当局の情報収集もできた。特に項目としては、

- ・Guideline on GMP for IMPs
- ・GMP for ATMPs and ATIMP
- ・Impacts of GMP on MAHs
- ・EU GMP guide の Annex1 及び ISO14644 の改訂状況
- ・Priority Medicines Scheme (PRIME) について
- ・Data Integrity など

に関する情報であった。

(QMS)

C-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 省令への対応状況の調査について

アンケートの集計結果によれば、約 70% の事業者が旧法下で実施していた GQP に基づく体制を利用することで、今般の移行を終えたと回答していた。一方で回答者のうち 25% の事業者は、「改正 QMS 省令に対応した組織、人員を記載した組織図及び担当業務について定義し、品質マニュアルについては改訂作業中」あるいは「未対応」を選択しており、依然、小規模事業者にとっては改訂作業に苦慮していることを表す結果となった。特に苦慮している理由としては、改訂のための人員（リソース）不足、改訂に必要な情報不足（情報源が乏しい）が上げられた。

C-5. 最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例の作成について

特に最終製品の保管のみを行う製造所を対象とした品質マニュアルの構築事例を作成、完成し公開した。これによりこれらの企業も品質マニュアルの作成が可能になるが、QMS 本質的な理解については、引き続き課題が残る。

C-6. QMS 調査での指摘事例について

情報収集は平成 28 年 3 月末までとしているため、結果の集約は来年度に実施する予定である。

(GCTP)

C-7. 再生医療等製品のベリフィケーションについて

再生医療等製品は生きた細胞が製品となる特性上、承認前に十分な製造実績を積むことが困難な場合があり、プロセスのバリデーションが実施できないことがある。特に早期承認制度を設けた日本においては、そのような再生医療等製品特有の事情から、製造の恒常性を検証するためにベリフィケーションが適用できる場合がある。ベリフィケーションを適用する場合の留意点について、以下の項目について Q&A 形式にまとめて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課の課長通知として発出した。

また、「Building on our own potential : a UK pathway for regenerative medicine」（我が国の潜在的可能性に基づく構築：英国が再生医療に向けて歩むべき道筋）の報告書を翻訳した結果、日本の規制上の課題がいくつか挙げられたが、今後も引き続き、海外規制文書の発出に注視してゆく。

(医薬品添加剤)

C-8. 医薬品添加剤の GMP 自主基準改訂について

2014 年に日本医薬品添加剤協会が作成した自主基準の改訂案及び Q&A 案を作成し、厚生労働省へ提示した。

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、本年度は現状把握のためのアンケートを実施し、その解析を行った。これによると「品質リスクマネジメント」及び「医薬品品質マネジメント」の実施について、特に「参考となる基準が無い場合、適切な評価方法・判断方法が分からず、潜在的なリスクの掘り起こしができていない」という意見が多かった。これは、厚生労働省から出された通知がいずれも概念的なものであり、実運用に結び付けにくいためと考えられる。本研究の最終年である次年度には、実用面に配慮した管理モデルを提案することを検討したい。

一方、PIC/S ANNEX1 の改訂作業については、日本の意見を取りまとめ、PIC/S 側に提示し、最終的な ANNEX1 改訂案が作成される見込みである。その後、PIC/S 加盟国へのパブコメ及び来年度の PIC/S 総会での承認が得られれば、正式な PIC/S GMP ガイドラインとして発行される見込みである。

#### (QMS)

アンケートや訪問調査の結果、概ね、医療機器製造販売業等の実態を把握ができたと考えられた。そのため、特に最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアル事例構築を行い、厚生労働省から事務連絡として周知することができた。さらに次年度は、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の QMS 調査での指摘事例を検討・公表することで、両者の調査スキルの向上と医療機器製造業者への改善を促す予定である。

#### (GCTP)

再生医療等製品の特性を考慮した製造管理・品質管理のあり方や品質確保については、使用する細胞自体が未知な部分が多いことからまだまだ課題が多い。引き続き、海外当局の動きに注意を払いながら国内ガイドラインの整備を進めていく予定である。

#### (医薬品添加剤)

医薬品添加剤の使用側である製薬企業と添加剤製造者の両者の意見を反映した自主基準案及びそれと補足する Q&A 案を作成完了した。今後、厚生労働省の確認を経て事務連絡として発出を検討する予定。また、今後は、作成した「医薬品添加剤 GMP 自主基準」(案)及びその「関連質疑応答集」(案)を厚労省からの事務連絡として確定させ、広く周知することで、医薬品添加剤の適切な製造・品質管理業務を遂行する環境を整えるとともに、自主基準の運用を行うことで生じる疑問等に応えるための質疑応答集の充実を図る必要があると考えている。

#### E. 結論

医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の製造は、いずれも世界各国で行われており、それぞれグローバルな製造管理及び品質管理の基準も作成されている。また製造に関する技術的進歩もあり、各基準の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、逆に我が国から諸外国へ基準

案を提案しグローバル基準作成に貢献することも必要である。このような研究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。それぞれの製造者は様々な組織体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  
特になし。

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政策研究事業

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 27 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  
研究分担者 檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所  
研究分担者 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：日本国内の GMP ガイドラインの国際統合化を実現するためには、国内の医薬品製造所の品質基準と国際レベルのそれとのギャップを解析することとあわせて、国内の医薬品製造所が抱えている問題を具体的に把握し、問題を解決するための対応策を明確に示すことが必要である。同時に、日本国内の GMP ガイドラインの理念を、効率的に医薬品製造所の製造管理及び品質管理の手法に取り込むことのできる系統的な仕組みを整備することも、国際統合化を実現するためには不可欠である。本年度、本研究では、昨年より継続して取り組んでいる品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関する研究に加え、PIC/S の無菌医薬品に関する GMP ガイドライン (Annex1) に関する研究を追加した。

【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関する研究】

将来、PIC/S GMPガイドラインへ取り込まれることが予想される品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム (ICH Q10) の考え方に着目し、それらの理念が、医薬品製造所の知識管理及び知識の活用方法の中に広く取り込まれるよう、系統立った管理モデルを構築し、示すことを目的とした。その目的を達成するために、昨年度は、国内の製造所が品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの考え方をどのように理解し、どのような点について理解が困難と考えているのか把握するためのアンケートを国内の製造業者を対象に実施した。本年度は、アンケート調査の結果を、主にアンケートの回答者に関する情報（製造所規模、業態（自社品の製造、製造の受託、自社品+受託製造等））と品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関する理解度及び実際の運用実態の関連性に着目し解析を行い、品質リスクマネジメントの活用のための課題、医薬品品質システムの取り組みへの課題を見出した。また、日本薬局方への品質リスクマネジメントの取り込み、「開発、規格設定、GMPが医薬品の品質保証の三方策」であるとする三位一体原則の概念に関する認識及び理解度、並びに代替試験の活用実態について解析し、効率的な薬局方医薬品の品質システムの取り組み

に向けた課題を抽出した。来年度は、これらの課題を克服し、製造所の製造管理及び品質管理に、品質リスクマネジメントの活用や医薬品品質システムの効率の良い運用方法を管理モデルで示すこととしている。本研究は医薬品に関する国際的なGMPガイドラインを把握し、国内のガイドライン等の整合化を図ることにより国内の製薬企業やGMP調査員の質の向上に寄与するものである。

**【Annex1に関する研究】**

PIC/S GMP GuideのAnnex1（以下Annex1とする）が無菌性確保の方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、PIC/SのAnnex1改訂WGに日本も参画することになった。このため、日本としての意見を速やかに提示するべく、国内の業界団体との調整も図りつつ、現行ガイドラインの修正や追加すべき箇所の検討を行い、全体的な改訂事項を検討することが喫緊の課題となったため、GMP分野における研究班としてAnnex1検討班を立ち上げた。この検討班では、現行のAnnex1から特に、改善が必要として重要と考えた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースシステム、ろ過滅菌の項について検討した。本研究の成果として、我が国のGMP監視体制を強化すると共に、医薬品製造業者のGMP管理を通じた製品品質の向上を促進し、患者保護に寄与することが期待される。

本研究にご協力を得た方々及び団体

**【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関する研究】**

日本製薬団体連合会 品質委員会の方々

**【Annex1に関する研究】**

日本PDA製薬学会、日本製薬団体連合会（東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会、日本製薬工業協会、日本家庭薬協会、OTC医薬品協会及び日本ジェネリック製薬協会）、並びにISPE日本本部 無菌COP及びコンテイメントCOP、東京都健康安全研究センター 広域監視部薬事監視指導課、大阪府健康医療部薬務課、厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課、独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部の方々

## A. 研究目的

平成25年8月30日にPIC/S加盟を見据え、厚生労働省はGMP施行通知を改訂した。この改訂には、品質リスクマネジメントの活用、製品品質の照査、製品以外の参考品・保存品の保管、安定性モニタリングの実施、原材料の供給者管理及び新しいバリデーション基準の考えが新たに盛り込まれた。我が国は平成26年にPIC/S加盟を果たしたことから、国際基準のこのようなGMPの考えを国内製造所にも定着させることが国内に流通する医薬品の品質を確保するうえでも重要な事項となっている。本研究では、昨年度より継続して品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムについて研究を行うとともに、Annex1についての研究を追加した。

### 【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム】

GMP施行通知に品質リスクマネジメントの活用が新たに取込まれたことに伴い、製造業者等が、製品ライフサイクルを通じて研究開発及び実生産活動で発生した様々な事象について、ICH Q9のような品質リスクマネジメントを活用することや製品品質の照査を実施することで自らの製品品質等の理解を深めること、ICH Q10のような医薬品品質システムを通し、経営陣が製品のライフサイクル全体に関与することの必要性が通知レベルで盛り込まれた。しかしながら、主に国内で製造販売される品目のみに携わる国内製造所では、品質リスクマネジメントの活用や医薬品品質シス

テムの効率の良い運用方法に関してスムーズな取り込みが難しく困惑している状況があるという。また、ICH Q9及びQ10が日本国内に周知されてから様々な研究がなされてきたものの、今もなおその理念を具体的な製造管理及び品質管理の手法に反映することは困難であると受け止められている現状がある。

そこで本研究では、国内の製造所の実態を正確に把握し、問題点を洗い出した上でその問題点を解決するために必要なGMP管理モデルを作成することを目的とした。

以上のように、本研究では、改訂したGMP施行通知に盛り込まれた品質リスクマネジメントや医薬品品質システムにより期待されることを効率的に実現する手立てを研究し、これらの概念を取り入れたGMP管理モデルを作成することにより、国内の製造所に広く周知することを目的としている。具体的には、アンケートを実施し、現在製造所が採用している品質リスクマネジメントや医薬品品質システムの手法及びそれらの手法を取り入れる際に発生している問題点や課題等を広く収集した上で、それらの問題点や課題等を解決するための実効性の高いGMP管理モデルを示し、製品品質の維持・向上のための継続的な改善活動を促進させることを目的とした。

### 【Annex1】

Annex 1は無菌医薬品の製造についてのガイドラインであり、医薬品製造業者等及びGMP調査当局が無菌医薬品の品質確保の参考に活用してきたところである。平成26年7月1日付けでPIC/Sに加盟して以来、我が国は本Annex改訂に係るWGに参加してき



たが、平成27年2月2日付けでEU GMP/GDP IWG及びPIC/S Committeeが共著で、Annex1の改訂についてのコンセプトペーパーを発出した。Annex1の改訂は、国内製造業者等の無菌医薬品の製造管理及び品質管理、ならびに国内調査当局の調査手法に対して大きな影響を与えることが予想される。従って、現行Annex1及びAnnex1の改訂案の課題について、国内の業界団体及び調査当局の間での意見交換及び情報共有によって国内の考え方を集約することが急務となった。そこで、本研究では、国内の業界団体及び調査当局と調整を図り、日本としての意見を改訂作業中に速やかに提示し、日本の意見を取り入れたPIC/S GMP Annex 1の改訂版の発出に貢献することを目的とした。

## B. 研究方法

### 【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム】

B-1 品質リスクマネジメントや医薬品品質システムに関する概念について、国内製造所での理解度、実際の取り組み状況、取り込むにあたって発生した問題点や課題等を情報収集し、その結果に基づき、国内製造所にて国際的なGMP基準の取り込みをスムーズに行うために必要な、系統だったGMP管理モデルを示すこととした。そのため、まずは実態把握のための情報収集をアンケート形式にて行うこととした。はじめにアンケートの作成、国内製造所への配布、アンケート内容の周知を行う段階、さらにそのアンケート結果を収集し、その解析を行う段階、そして解析結果から系統だったGMP管理の

モデルを作成し啓発する段階に分けて進めることとした。

本年度は、実施したアンケート調査の結果を解析し、国内製造所の品質リスクマネジメントの活用の程度や医薬品品質システムを構築するための課題を抽出した。アンケート結果の解析については、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を中心に検討を依頼した。あわせて、GMP調査を行う側として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部のメンバーの協力を得た。

研究手法として、アンケート調査の結果解析では、主にアンケートの回答者に関する情報（製造所規模、業態（自社品の製造、製造の受託、自社品+受託製造等）等）と品質リスクマネジメントに関する理解度及び実際の運用実態の関連性に着目した。医薬品品質システムについても、同様に解析を行った。

B-2 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を行っているGMP Inspectors Working Groupに参加し、GMPガイドラインの作成及びその運用状況等について把握した上で、ガイドラインの理念を実際の製造管理及び品質管理へ取り込む手法の参考にする。

### 【Annex1】

コンセプトペーパーによると、今般の改訂の概要は以下の通りであった。

- ・ 新たな規制を導入するのではなく、従来のAnnex1で説明が不明瞭な点を明確にし、新たな技術に対応した記載を追加する

- ・ ICH Q9及びQ10ガイドラインの考えを適用することを目指す
- ・ 品質リスクマネジメントの概念を取り入れることで患者へのリスクを最小限とすることを考慮しつつも、科学的に不必要な要求項目を極力少なくすることに重点をおいた改訂を目指す

本研究では、まず、上記コンセプトペーパーの Annex1 の改訂方針をもとに、現行の Annex1 を見直し、改訂事項として特に重要と考えられる項目について抽出した。次に、重要と考えた項目について分科会を設置し、現行の Annex1 と製造管理及び品質管理の実態について分析した。

### C. 研究結果

#### 【品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム】

##### C-1 アンケートの結果 (基礎データ)

アンケートの結果 400 件を超える回答が寄せられた。製造所の全体像を、基礎データとして、製造所の所属企業規模及び所属企業の事業構成、並びに、製造所の規模（従業員数）及び製造所が取扱う製品構成として取りまとめた。製造所の所属企業規模では、500 人未満の企業が全体の半数以上を占めており、事業構成は、新薬が 24%、ジェネリックが 17%、製造受託が 13%であった（図表-1）。製造所規模（従業員数）では 100 人未満の製造所が全体の約 50%という構成であった。また、製造所が取扱う製品構成は、経口固形製剤が 30%、次いで無菌製剤 18%という構成であった（図表-2）。

##### (品質リスクマネジメントの活用)

品質リスクマネジメントの活用状況を調査した。品質リスクマネジメントに関する手順書の作成状況について、74%の製造所が品質リスクマネジメントとしての手順書を作成していることが明らかとなった。なお、「品質マネジメントの手順書」を作成せず、変更管理等の個別の手順書に規定しているケースも 10%の製造所で認められた。層別では、企業規模及び製造所規模が大きいほど、品質リスクマネジメントの手順書を単独で作成し、概念を取り込んでいる割合が高いことが示された（図表-3）。手順書の作成は自主的に判断したとする企業が 70%を占め、その時期については、平成 25 年 8 月 30 日付けの施行通知の発出に合わせてという回答が最も多く寄せられた（図表-4）。品質マネジメントの手順書に ICH Q9 で規定された品質リスクマネジメントの各項目が、どの程度規定されているか確認したところ、リスクの特定から評価までのプロセスに比べ、リスク低減やリスクレビュー、リスクコミュニケーション等はあまり規定されていないことが明らかとなった。また、GMP 各手順書への品質リスクマネジメントの運用規定については、実際的な面からバリデーションや変更・逸脱管理の手順書に規定している製造所が多いことも明らかとなった（図表-5）。さらに、品質リスクマネジメントの実施状況について、66%の製造所が不定期に、13%の製造所が定期的実施していることが明らかとなった一方で、依然として 12%の製造所で品質リスクマネジメントを実施していないことが明らかとなった（図表-6）。

品質リスクマネジメントを実施していない製造所が品質リスクマネジメントを活用して、実際の活動を進められるようにすることも、本研究の目的の一つであるため、来年度は、実際に現場で運用可能な、品質リスクマネジメント手法等を取り込んだ変更管理計画書等の様式を整備することを検討している。

品質リスクマネジメントについては、事案ごとに対応している場合と品質リスクマネジメントの実施状況を照査している場合に大別される。図表-7には、品質リスクマネジメントの実施状況全体を照査する頻度が示されており、年一回実施する場合が最も多いことが示された。また、図表-8には、事案ごとに実施するものが示されており、変更管理、逸脱・OOS、バリデーション、供給者管理等、実際の運用に関わるものが多く挙げられている。その他、製造工程、品質管理、衛生管理をはじめとして、設備や環境関係、品質システムや技術移転等、更には製造活動以外の分野まで、広く品質リスクマネジメントが活用されていることが確認された（図表-20, 21）。

リスク受容の判断手順についてはリスクを数値化し手順書に規定しているとする回答と、会議等で決定しているとする回答が多い結果となった（図表-10）。

リスクレビューの実施状況については、品質リスクマネジメントの照査状況を反映した実施頻度となる傾向にあり、一年に一回が最も多くなっている（図表-11）。しかしながら、変更時やリスクが高い事象が発生した場合は、その都度リスクレビューを行っているなど、リスクに応じ

て適切に対応している事例が多く見られた（図表-12）。リスクレビューは工場長や製造管理者等の製造所のトップを交え、製造所内のメンバーで実施するものの、その結果については、リスクコミュニケーションの手法として報告書や会議体により社長や製造担当の役員など、場合によっては委託先等まで報告していることが明らかとなった。少数ではあるが、社内データベース等で共有化する事例も報告された。（図表-13, 14）

品質リスクマネジメントを実施するメリットについて、最も多い意見が「改善の優先順位の明確化」であり、それに続いて「工程の理解」、「査察時の合理的説明」、「ハザードの対応計画の策定」等が挙げられた。その他の意見として、「品質マインドの醸成」、「逸脱や苦情の予防」、「顧客満足や信頼性の確保」等の視点も挙げられ、幅広い目的で品質リスクマネジメントが活用されていることが推察された（図表-15）。

リスク特定では、特に「変更・逸脱管理」及び「供給者管理」でチェックシートが多く活用されており、「逸脱・OOS、品質情報」では特性要因図も活用されていることが明らかとなった。また、リスク評価では、ほとんどすべての分野で「欠陥モード影響解析(FMEA)」が使われていることが確認されたものの、供給者管理についてはFMEAよりもリスクランキングとフィルタリングの活用度が高いことが認められた。（図表-16 から 18）一方、ICH Q9 のガイドラインに示されたこれらの方法以外にどのような方法でリスク抽出や評価を実施しているか調査したところ、

ブレインストーミング、なぜなぜ分析（5Why）等、種々のツールが活用されていることが明らかとなった（図表-19）。

（医薬品品質システムの取り組み状況）

医薬品品質システムの理解度と実施状況について、ガイドラインの大項目別に確認したところ、約70%が「理解している」、約30%が「実際に実施できるレベルではないが理解している」と回答し、ほとんどの回答者が理解していることが明らかとなった（図表-22, 25）。品質マニュアルの作成状況と品質目標の作成状況を基礎データに紐付けて解析した。品質マニュアルの作成については、ISO9000として作成している製造所も含めると、65%の製造所が作成していることが確認された。層別に見ると、所属企業や製造所の規模が大きくなるほど作成率が高くなる傾向が認められた。また、事業構成及び製品構成からみると、「OTC 及び原薬」、「生薬・漢方製剤」の分野の製造所は、作成率が著しく低かった（図表-23）。品質目標では、約70%の製造所が品質目標を策定していると回答し、品質マニュアルと同様の傾向であったが、品質目標は品質マニュアルの一部として設定するケースも多く、同様の傾向を示したものと考えられる（図表-24）。

一方、医薬品品質システムを実施していない製造所に対し、実施しない理由を確認したところ、「資源不足」と回答した製造所が最も多く、次が「法的拘束力がない」との回答であった。その他には要員のレベル不足や他部門の理解不足等の特筆すべき要因も挙げられていた（図表-26）。医薬品製造所の厳しい資源を有効

に活用するためにも医薬品品質システムは有用であり、更なる経営者の理解や、啓発が必要であると考えられる。

医薬品品質システムの適用範囲については、本アンケートで回答対象を製造所としたこともあり、商業生産が最も多い結果となった。但し、開発や技術移転等、生産活動以外にも医薬品品質システムを活用しているとする回答も多く、今後適用を検討しているところも含めると、多数の企業が導入予定であることが分かった。また、医薬品品質システムの個々の活動については、変更やCAPA等、GMPと重複する部分も多くあるため、品質マニュアルにそれらの重複部分をどの程度規定しているか確認した結果、品質マニュアルには規定せず、GMPの手順書のみで規定している製造所と、品質マニュアルには概要のみ規定し、具体的な手順はGMPの手順書に規定している製造所が合計70%と大半を占める結果となった（図表-27）。社内又は製造所内の誰を経営陣として規定しているかについて確認したところ、社長、生産担当役員又は工場長と回答した製造所が最も多い結果となった。企業規模と製造所規模の層別解析の結果と比較してみると、企業規模が小さいほど社長の割合が大きく、企業規模が大きいほど工場長の割合が増加する傾向を示した。これは小規模の企業の場合、1社1製造所であるケースが多く、社長が直接製造所のマネジメントまで行っていることが多いこと、一方、企業規模が大きい場合、製造所を一事業主体として、経営を工場長に委任するケースが増加することに起因すると推察される（図表-28）。