

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

( 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統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統合化に

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、より国際統合性を高めた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、国際統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 省令で特徴的でかつ新しい“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答え、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 管理水準の国際整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 ATIMPs
- ・ 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

るんのこと、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。