

## 厚生労働行政推進調査事業費補助金

### 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 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 29 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（及び特定細胞加工物）及び医薬品の流通規制の 4 つの分野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、流通関係者やそれぞれの当局調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の各製品を流通させることを目的とする。

研究の本年度の各分野の取り組みは次のとおり。

#### ○医薬品 GMP ガイドライン

##### （１）GMP 省令改正案の検討について

平成 28 年度は製造者に対するアンケートにより抽出された問題点に対し、体系的な管理モデルを作成するとともに関連文書の参考事例を提案することを実施した。これら参考事例として、“医薬品品質システム”の導入と“品質リスクマネジメント”の活用を分かりやすく示した概念図である「管理モデル」を効果的に運用するため必要な手順書として、「品質マニュアル」、「品質リスクマネジメント手順書」、「品質マネジメントレビュー手順書」そして「リスクアセスメントシート」の作成を行った。これら作成した参考事例を利用することで、医薬品品質システムの導入や品質リスクマネジメントの活用が、中小の製造所においてもスムーズになることが期待される。そのような手立てと並行して、本研究班では平成 28 年度及び 29 年度は GMP 省令改正案及び GMP 施行通知の改訂案の策定を検討した。

改正のポイントは上記で管理モデルを作成した“医薬品品質システム”、“品質リスクマネジメント”の導入の他、製品品質の照査、品質保証に係る業務を担う組織（QA）の設置、製造販売業者との取決めや“上級経営者の責務”を明確に規定することのほか、製造管理者が担う業務や構造設備に関する要件の見直し、原料等の参考品保管の導入、安定性モニタリングの導入、原料等の供給者の管理の導入、外部委託業者の管理の導入、変更の管理、逸脱の管理及び品質情報の処理等における製販との連携の導入、文書及び記録の完全性の確保の明示等、を議論した。さらに、策定した改正案の解説部分となる GMP 施行通知の改訂案の検討も行った。その結果、本研究班として作成した GMP 省令改正案及びそれに対応した GMP 施行通知案を厚生労働省に提出した。

### ( 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、この改訂作業チームに我が国も参画することにした。本研究班では、業界団体等の協力を得ながら、現行の Annex1 から特に改善が必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結果を改訂作業チームに意見提出した。現在、改訂作業チームの意見を反映し、他の PIC/S 加盟当局内での議論を経た Annex1 改訂案が Public Consultation が実施されている。そのため、本研究班でも我が国の意見を取り纏め、提出すると共に、次年度には PIC/S 改訂作業チームとの意見調整をさらに図りながら最終化に向けての作業を実施する予定である。

### ( 3 ) サイトマスターファイル事例案の作成

サイトマスターファイルは、多くの PIC/S 加盟当局が査察時に事前情報として活用している、医薬品製造所の GMP 活動を取りまとめた文書である。本研究班では、このサイトマスターファイルがアジアのいくつかの当局で書面調査資料として使用されている状況から、その記載の深さを一般化した記載事例案を作成した。この記載事例案について、アジアの各規制当局や業界団体の意見を集約し、各国で使用可能なものとなるよう次年度に最終化させるよう進めている。

## ○医療機器 QMS ガイドライン

### ( 1 ) ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説 ( 案 ) の作成

QMS 省令のベースとなっている ISO13485:2003 が ISO13485:2016 に完全移行されることから、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO13485:2016 に対応させる必要がある。本年度は、ISO13485:2016 に対応した QMS 省令改正案、逐条解説案の作成を行った。次年度はこれを最終化させる予定である。

### ( 2 ) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO13485:2016 では、電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としている。本年度は、医薬品 GMP における「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン ( 案 )」作成時の手順を参考に、QMS 版を作成するにあたっての手順の検討を行った。また、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。

### ( 3 ) QMS 調査結果報告書の平準化

調査実施者における QMS 調査結果報告書の記載要領については、平成 26 年 10 月 24 日薬食監麻発 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」で明確にされたところであるが、QMS 調査権者によっては、QMS 調査結果報告書の内容がこれに従って記載されていない事例が散見されている。また、海外当局との二国間で QMS 調査結果報告書の相互受入が進められている状況もあり、本年度は、国内の調査権者に対するアンケート調査等を実施するとともに、QMS 調査結果報告書の記載内容の平準化に向けた記載事例案の作成を検討した。来年度はこの記載事例案を最終化しよう検討を進める予定である。

#### ○再生医療等製品 GCTP (GTP) ガイドライン

本研究班では、再生医療等製品の品質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提案し、GCTP 上、具体的に製造所で活動すべき項目を明示してきた。本年度は、引き続き製造者が懸案事項と考えている内容、特にベリフィケーションの運用について抽出し、Q&A の作成及び公表を行なった。さらに本年度は“再生医療等製品の無菌操作法の指針案”の作成に着手した。これは、平成 28 年度に、特定細胞加工物 / 再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班で「再生医療等製品の無菌操作法指針 (案)」が研究成果としてまとめられたものを最終化することを目的としている。本年度は、この「再生医療等製品の無菌操作法指針 (案)」と、既に発出されている医薬品の無菌操作法に関するガイドラインである「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成 23 年 4 月 20 日改訂)との比較を行い、再生医療等製品に特有な製造方法を考慮しつつ、無菌医薬品と同等の水準と考えられる”再生医療等製品の無菌操作指針案“の議論と作成を進めてきた。次年度はこの指針案を最終化することを目標に、引き続き検討を行う予定である。

#### ○医薬品流通に関するガイドラインについて

国際的な基準である PIC/S GDP (Good Distribution Practice) を参考にグローバルにも通用する日本版「医薬品の適正流通基準 (GDP) ガイドライン素案」を平成 28 年度に作成した。本年度は本ガイドラインの対象となる医薬品製造販売業者及び医薬品卸売販売業者に対してアンケート調査を実施し、運用実態等を調査したほか、素案に対する意見や提案を求めた。次年度は、本 GDP ガイドライン素案の最終化を進めると共に、さらなる情報収集と講習会や解説集作成による周知、啓発活動も実施する予定である。

#### 研究分担者

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

宮本裕一 埼玉医科大学

紀ノ岡正博 大阪大学

木村和子 金沢大学

詳細内容はそれぞれの分担研究報告書に記載のとおり。