

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  
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。

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研究班を立ち上げた。

この研究班では、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結果をドラフト作成中に意見提出した。その後、PIC/S加盟当局内での議論を経てAnnex1の改訂案が公開され、平成29年12月20日から平成30年3月20日までの間にPublic Consultationが実施された。

本研究の成果として、無菌医薬品に係る製品の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  
日本製薬団体連合会品質委員会、日本 PDA 製  
薬学会、ISPE 日本支部 無菌 COP 及びコン

テイメント COP、武蔵野大学薬学部 佐々木  
次雄氏、東京都、大阪府の薬務主管部署の方

## A . 研究目的

Annex1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た。従って、現行の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

PIC/S GMP Annex1の改訂に関する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とおりであった。

- ・ 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

平成 27 年度の検討結果をもとに、主に環境モニタリング及びシングルユースシステムについて Annex1 の改訂ドラフトを PIC/S Annex1 改訂 WG に提案した。また、ろ過滅菌については平成 27 年度の検討結果をもとに Annex1 の改訂ドラフトに対して意見を提出した。その後、平成 28 年度中は、PIC/S Annex1 改訂 WG 内及び PIC/S 加盟当局内で Annex1 改訂案について議論を継続していた。PIC/S 加盟当局内の議論が終り、平成 29 年 12 月 20 日に Annex1 の改訂案(添付資料 1)が公開され、Public Consultation が始まった。この意見募集の期間は平成 30 年 3 月 20 日までである。

### 1. 環境モニタリング

#### (1) 5 µm の微粒子の測定の必要性

平成 27 年度に本研究班で 5 µm の微粒子の測定の必要性について検討した。

現行の Annex1 は 2008 年に改訂された

が、グレード A 及びグレード B における 5 μm の空中浮遊微粒子のモニタリングの重要性が述べられている。その後、Clean rooms and associated controlled environments- Part 1 Classification of air (ISO 14644-1)が改訂され、ISO/FDIS 14644-1:2015 では ISO クラス 5 での 5 μm の空中浮遊微粒子は、必ずしも測定が必要ではなくなった。

5 μm の空中浮遊微粒子数と微生物数は相関するのではないかという議論があるが、5 μm の空中浮遊微粒子のモニタリングの意義について各種文献等を含めて検討した結果、5 μm の空中浮遊微粒子数と微生物数は相関しない<sup>4)</sup>との報告があった。一方で、製造作業中に 5 μm の空中浮遊微粒子数のトレンドからの逸脱が発生した場合、何らかの異常が発生していることは否定できない。これらの異常を早期に発見し、原因究明、是正措置を実施することは、製品品質の確保に有用であると考えられる。

これらのことから、5 μm の空中浮遊微粒子を Clean room classification(清浄度レベルによる作業所の分類)として実施する必要はないが、日常の環境モニタリングの指標として利用するのは有用である旨を、Annex1 の改訂案として提案するのが適切であるとの結果に至った。

この検討結果をもとに、改訂案文を提案した結果、Annex1 の改訂案の 5 . Premises の Clean room and clean air device qualification 及び 9. の Viable and non-viable environment & process monitoring のとおりとなった。Clean room classification では、0. 5 μm の空

中浮遊微粒子の最大許容濃度が Table 1 に示されたが、5 μm の微粒子は最終的には規定されなかった。一方で、環境モニタリングについては Table 5 に最大微粒子濃度基準値の推奨値が示された。この Table 5 には、作業時及び非作業時の 5 μm の微粒子濃度の推奨値が示された。また、9.22 に「clean room classification 及び適格性評価の際には 5 μm の微粒子を測定する必要はないが、装置及び空調の不具合を早い時期に検出するための重要な指標であるため、環境モニタリングでは測定する必要がある」旨、明確に示された。以上のことから、5 μm の微粒子の測定について、本研究班で検討した結果がドラフトに反映された。

## (2)環境モニタリングについての品質リスクマネジメントの適用の可能性

現行の Annex1 の他に、平成 23 年 4 月 20 日付け事務連絡『「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について』(以下、無菌操作法指針とする)及び日本薬局方参考情報 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法の表 1 等をはじめ、環境モニタリングの頻度、サンプリングポイント等は種々のガイドラインに規定もしくは例示されており、医薬品製造所では、これらを考慮してリスクに応じた環境モニタリングを実施してきた。近年、アイソレータ、クローズド RABS 等の従来とは異なる無菌操作技術が医薬品製造所で導入されてきている。

現行の Annex1 及び無菌操作法指針等では、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を考慮した場合の環

境管理について特段の記載はない。

例えば、USP<1116>の記載では Contamination Recovery Rate (汚染回収率) について「検出菌数に関わらず、環境モニタリングのサンプルで汚染が確認された割合」と定義され、アイソレータ、クローズド RABS 等の汚染回収率の初期値は、「1000 回に 1 回微生物の検出が認められる程度」と規定されている。一方、一般的な ISO クラス 5 については、「100 回に 1 回微生物の検出が認められる程度」と規定されており、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を導入した場合について具体的なモニタリング方法は特定されていないものの、モニタリングの結果としてより厳しい管理状態が求められている。すなわち、汚染回収率は、微生物モニタリングについての公定書に示されているリスクベースのトレンド分析の手法の一つであると言える。

このように、環境モニタリングについて実態としてリスクベースで実施されていること、また、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を導入が進んでいることから、リスクベースで環境モニタリングを実施することが Annex1 改訂案の提案として適切であるという結果に至った。

この検討結果をもとに改訂案文を提案した結果、Annex1 の改訂案の 9 Viable and non-viable environment & process monitoring のとおりとなった。特に、Annex1 の改訂案の 9.4 では、「品質リスクアセスメントを実施して頑健な環境モニタリングプログラムを構築すること。品質リスクアセスメントを定期的実施し、

トレンド分析結果及び汚染防止管理戦略の全体的な文脈の中で検討すること」が明確に示された。

なお、環境モニタリングに限らないが、2 Principle では品質リスクマネジメントの原則に従って製造工程、設備及び施設、製造活動を管理することについて言及されている。また、Annex1 の改訂案が示す製造管理及び品質管理の手法と同等以上である場合に限り、品質リスクアセスメントを行うことにより Annex1 の改訂案に示されている手法以外の手法が正当化される旨も明確に示された。

一方で、汚染回収率を規定することについては PIC/S 加盟当局内で議論したものの、汚染回収率を求める単位(測定ポイント毎、部屋毎、清浄度毎)やモニタリング期間をガイドラインとして示すことが難しいこと、製造環境が管理された状態にあることを示す指標はこれに限らないこと等から、Annex1 の改訂案には含めないことになった。しかしながら、本研究班で検討したとおり、9.8 では「警告基準値は適格性評価の結果もしくはトレンド分析結果に基づいて設定し、定期的に照査すること」9.32 に「環境モニタリング手順にトレンド分析の方法を定義すること」と規定された。従って、各製造所の製造設備やこれまでの実績に基づいて環境管理を行う結果として、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を導入した場合には厳しい管理状態が求められることになると考える。

以上のことから、環境モニタリングについての品質リスクマネジメントの適用

について、本研究で検討した結果が基本的にはドラフトに反映された。

## 2. シングルユースシステム

これまでに、本研究ではシングルユースシステムのリスク項目を明確にし、それらを適切に管理するために考慮すべき事項を検討した。その結果、シングルユースに特有のリスクは、シングルユースシステム完成品に対して是正することはできないため、設計に先立って予め適切に検討を行うことが重要であるという結果に至った。具体的には、以下の項目について管理戦略を構築し、この管理戦略に基づいて設計時に適格性確認（DQ）を実施することが特に重要であると考えられた。

- ・ 使用する材質の薬品適合性
- ・ 溶出物及び抽出物
- ・ 無菌性保証
- ・ エンドトキシン
- ・ 異物
- ・ 凍結解凍を含む操作条件との適合性
- ・ 動物由来原料フリーである

また、設計時のDQが重要であることから、供給者の適格性確認及び選定も、シングルユースシステム特有のリスクを低減するために重要であると考えられた。更に、シングルユースシステムの組立てや接続などの操作の手順の適格性については、一般的な無菌操作と同等以上にプロセスシミュレーションでその適格性を確認することが重要であると考えられた。

これらのことから、シングルユースシステムの項を新たに作成し、医薬品製造業者が製品品質を保証するために取り組

むべきこととして、設計時のDQ、供給者の適格性確認及びプロセスシミュレーションでの操作の適格性確認の重要性について記載するのが適切であるとの結果に至った。

この検討結果をもとに、改訂案文を提案した結果、Annex1の改訂案の8.112から8.123及びGlossaryのとおりとなった。8.112から8.116では、Closed Systemの一つとして、製品接触面の無菌性、構成要素の完全性、設置環境について述べられている。また、8.117から8.123は、シングルユースシステムに特有のリスク及びこれらに関連する管理項目について示され、Glossaryではシングルユースシステムの定義が示された。

案文の検討時は、シングルユースシステムが単独の項目として新設されることを想定していたが、Annex1の改訂案ではクローズドシステムの一つとして追加されている。必ずしもシングルユースに特有ではない、無菌性保証、エンドトキシン管理などの項目については、シングルユースシステムの項には入っていないものの、Annex1改訂案の原則に含まれていることから、基本的には本研究班で検討した項目がドラフトに反映された。

## 3. ろ過滅菌

現行のAnnex1の113では、「The integrity of the sterilised filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test.」とある。しかし、

SIPなどでフィルターを滅菌後かつる過前に完全性試験を実施した場合、フィルター二次側が大気に開放にされるため、再汚染のリスクがある。一方、無菌操作法指針では、「バリデートされたフィルターの完全性試験は、フィルターアッセンブリーを分解せずに、ろ過（使用）後に実施すること。工程のリスクを勘案し必要に応じて、（使用）前にも実施すること」とあり、リスクベースでの完全性試験の実施を許容している。

コンセプトペーパーが示す改訂の方針に従い、使用前の滅菌フィルターの完全性試験はリスクに応じて実施し、使用後はバブルポイント、ディフュジブ・フロー、プレッシャーホールド試験等の適切な方法を使用して、確認することが適切であると考えられる。この点について Annex1 の改訂案に盛り込むべきとの結論に至った。

この検討結果をもとに、改訂案文を提案した結果、Annex1 の改訂案の 8.84 のとおりとなった。使用前の滅菌済みフィルターの完全性試験の実施について、「リスクベースでの実施」という文言は入らなかったものの、「フィルターの損傷や完全性が損なわれる場合は」という前提条件が追記された。Annex1 の改訂案の 2 Principle に「Annex1 の改訂案が示す製造管理及び品質管理の手法と同等以上である場合に限り、品質リスクアセスメントを行うことにより Annex1 の改訂案に示されている手法以外の手法が正当化される」と、リスクベースの考え方が示されたことも考慮すると、現行の Annex1 に比べて現実的な記載になった。

#### D．考察

本研究で平成 27 年度に検討した現行の Annex1 の課題及び改訂案として提案すべき点をもとに、平成 28 年度は PIC/S 加盟当局内で議論を行い、平成 29 年度には Annex1 の改訂案の公開に至った。本報告書作成時期と Public Consultation の回答期限の兼ね合いで、本研究班が案文の作成を行った以外の部分については考察を省略するが、今後 Public Consultation で集まった意見についての検討等で、改訂版の Annex1 の確定作業が進むと考えられる。今後の PIC/S の Annex1 改訂 WG の活動を注視し、Annex1 改訂版が最終化され、発行され次第、国内の医薬品製造業者及び GMP 調査当局に速やかに浸透するように、他の PIC/S GMP ガイドライン及びその他の Annex と同様に、事務連絡として和訳を速やかに発出するとともに、無菌操作法指針の整合についての検討が必要であると考えられる。

#### E．結論

本研究により、現行の Annex1 の改善すべき事項について検討し、PIC/S の Annex1 改訂 WG に提案すべき日本国内の意見を提出し、Annex1 改訂ドラフトについて PIC/S 加盟当局内で議論し、Annex1 の改訂案の公開に至った。この研究の最終成果物として Annex1 改訂班は、我が国の医薬品製造者の GMP 管理を通じた製品品質及び GMP 調査の質の向上に資するとともに、最終的には、患者保護に寄与することが期待される。今後は改訂された Annex1 をより広く、より早く周知することが重要にな

ってくると思う。

F . 健康危害情報

なし

G . 研究発表

なし

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

なし

Products)

2. Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice - manufacture of sterile medicinal products

3. 平成 24 年 2 月 1 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」より抜粋

4. Whyte, W., and Hejab, M. (2007) Particle and microbial airborne dispersion from people. European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, 12 (2). pp. 39-46.

添付資料

1. Consultation Document Annex1  
(Manufacture of Sterile Medicinal