

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 30 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 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：

1. GMP 省令改正案の検討

医薬品流通のグローバル化を背景に、欧米とその他主要国からなる調査協力のスキームである PIC/S を中心とした医薬品製造の国際的な監視体制の連携や調査官の能力強化が進んでいる。我が国の GMP 調査当局も平成 26 年 7 月に PIC/S 加盟を果たし、国内の医薬品製造所は、国際標準の GMP の運用が求められるようになった。これを受けて、本研究班は GMP 省令¹の国際統合化及び医薬品製造における品質保証体制の充実を図ることを目的として、公布後約 13 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際水準を有する GMP 省令改正案の検討を開始した（平成 28 年度）。研究 2 年目となる平成 29 年度は、GMP 省令改正案を最終化し厚生労働省に提出した。GMP 省令改正案に盛り込まれた主な項目は以下のとおりである。

- ・ ICHQ10 ガイドライン²に示される医薬品品質システム
- ・ 平成 25 年の改訂 GMP 施行通知³に盛り込んだ、製造管理・品質管理上の重要事項（品質リスクマネジメント、製品品質の照査、原料等の参考品・保存品の保管、安定性モニタリング、原料等の供給者の管理）
- ・ 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、品質に係る事項の製造販売業者への連絡
- ・ 外部委託業者の管理
- ・ 設備共用に係る規定
- ・ 文書及び記録の完全性の確保に関する事項

同時に、GMP 省令改正案の運用を解説する GMP 施行通知⁴の改訂案を省令案とともに厚生労働省に提出した。

研究 3 年目となる本年度は、講演会等で研究班の策定した GMP 省令改正案・施行通知案の解説を周知すると共に、医薬品製造業者での医薬品品質システムのスムーズな導入に資するために、主に製薬企業の実務担当者を対象としたディスカッション形式のワークショップを開催した。

また、医薬品品質システムの導入状況等に関するアンケート等を通じて、医薬品品質システムの導入が遅れている主に小規模医薬品製造業者が抱える課題を明らかにし、その課題解決のための小規模医薬品製造業者向けの参考資料の開発等を検討することとした。

さらに、国内 GMP 調査当局にとって参考となる「調査における医薬品品質システムのチェックポイント」を作成し、医薬品品質システムの調査手法を整理・平準化することとした。

2. 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（以下、「SMF」という。）は、医薬品製造所が GMP 活動を取りまとめた文書で、調査の効率化のために調査前に調査当局に提出させる資料であり、多くの PIC/S 加盟当局が活用している。本研究班は、SMF として記載すべき項目及びその内容の詳細さの見本を示すこととして、平成 28 年度に検討を開始した。本年度は、アジア地域でも広く活用可能となることを目指して、国内製薬企業に加えアジア規制当局やアジア地域の業界団体の意見も反映した SMF 事例を独立行政法人医薬品医療機器総合機構の HP で公表した。

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（東京医薬品工業協会、関西医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本 OTC 医薬品協会）並びに東京都、大阪府及び埼玉県の薬務主管部署の方々、PMDA 医薬品品質管理部

A. 研究目的

A-1 GMP 省令改正案等の解説の周知活動

研究代表者等は、日本に流通する医薬品の製造業者における品質保証体制の強化に資することを目的として、最新の国際標準を取り込んだ GMP 省令改正案の策定を開始し（平成 28 年度）、その翌年度には最終化した GMP 省令改正案⁵並びにその運用解説となる GMP 施行通知の改訂案（添付資料 1）を厚生労働省に提出した。研究代表者らは、GMP 省令改正案に新たに盛り込まれた事項について、医薬品製造業者における適切な実施のために、講演会等を通じて、改正事項の考え方を周知する活動を実施することとした。

A-2 ワークショップの開催

本研究班が厚生労働省に提出した GMP 省令改正案を基にして、現在厚生労働省にて改正 GMP 省令の検討が進められている（平成 30 年 3 月時点）。改正 GMP 省令の施行後は、医薬品製造業者は、有効な医薬品品質システム（以下、「PQS^(※)」）を構築することが求められる。そのため、医薬品製造所での PQS の適切な導入・運用に寄与することを目的として、これから PQS の導入を開始しようと考えている医薬品製造所の実務担当者や、ICHQ10 ガイドラインに示される PQS の考え方に基づいて導入を推進しているものの有効な結果に結びつかずに苦労している医薬品製造所の実務担当者らを対象に、課題解決策を見出すためのディスカッションを中心としたワークショップを国内各地で実施することとした。

このワークショップは、上記のとおり参加者がメリットを得られるのと同時に、研究班にとっても、実務担当者と直接対話すること

を通じて、医薬品製造業者における PQS の浸透度や実際の運用状況に関する多くの情報を得られる機会でもある。このワークショップで得られた情報は、改正 GMP 省令の施行までの間に研究班としてどのような対策を行うべきかといった課題の抽出に活用できるものである。

^(※) PQS : Pharmaceutical Quality System の略。

A-3 医薬品製造業者における、PQS の導入における課題の抽出と課題解決策の検討

本研究班は、GMP 省令改正案の検討に先行して平成 26 年度に PQS の導入状況等に関するアンケートを行い⁶、医薬品製造業者における PQS の導入率や導入にあたっての課題を調査して、PQS の取り組みへの課題を明らかにした⁷。

このアンケートの結果、医薬品製造業者における PQS の導入率は約 70%であり、企業規模が小さいほど導入率が低い傾向があることが明らかとなった。この結果を受け、本年度は、アンケート並びに会議開催における研究協力者からの情報共有及び意見交換を通じて、医薬品製造所における PQS の導入状況の変化を調査すると共に、PQS の導入が遅れている、主に小規模企業が抱える課題を明らかにし、その課題解決のための参考資料の開発等を検討することとした。

A-4 PQS の調査におけるチェックポイントの検討

GMP 改正省令の施行後は、国内 GMP 調査当局は、医薬品製造所で運用する PQS の GMP 省令への適合状況を調査することが求められる。そのため、国内 GMP 調査当局に

とって参考となる「調査における PQS のチェックポイント」を作成し、PQS の調査手法を整理・平準化することとした。

A-5 サイトマスターファイル事例案の作成

本研究班は、国内外の製薬企業にとって参考となる、サイトマスターファイル（以下「SMF^(※※)」）記載内容の詳細さの見本を示すことを目的として SMF 事例の検討を開始した（平成 28 年度）。平成 28 年度は主に国内製薬企業の意見を反映した事例案を策定した。本年度は、さらに平成 29 年度には、アジア地域で活用が促進されるように、APAC（Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations）での課題として、アジア規制当局や業界団体の意見を反映した SMF 事例案を検討した。

平成 30 年度は、アジア規制当局や業界団体の意見を取り込んだ SMF 事例案を最終化し公表することとした。

(※※) SMF : Site Master File の略。

B. 研究方法

B-1 GMP 省令改正案等の解説の周知活動

日本製薬工業協会等が主催する講演会等で、本研究班が策定した GMP 省令改正案及び GMP 施行通知の改訂案に関する解説の周知活動を実施することとした。聴衆の理解を容易にするために、講演では、条文案だけでなく、条文案を作成することに至った背景やコンセプトに加え、実施フロー例や模式図及び関連する不備事例を用いて説明を行うこととした。

B-2 ワークショップの開催

グループディスカッションを中心としたワ

ークショップを国内各地で実施することとした。主な対象者は、これから PQS の導入を開始しようと考えている医薬品製造所の実務担当者や、PQS の導入を推進しているものの有効な結果に結びつかずに苦勞している医薬品製造所の実務担当者とした。

開催に際しては事前にアンケート（添付資料 2）を配布し、参加者が抱える課題を明らかにした上でディスカッションのテーマを決定し、参加者が、自らの企業が抱える課題を解決するための情報を得られるよう工夫することとした。

B-3 医薬品製造業者における、PQS の導入における課題の抽出と課題解決策の検討

アンケート並びに会議開催における研究協力者からの情報共有及び意見交換を通じて、医薬品製造所における PQS の導入状況の変化を調査すると共に、PQS の導入が遅れている主に小規模医薬品製造業者が抱える課題を明らかにし、その課題解決のための参考資料の開発等を検討することとした。

B-4 PQS の調査におけるチェックポイントの検討

会議開催における討議及び研究協力者からの情報共有・意見交換を通じて、欧米調査当局の PQS に係る調査方法を理解することとした。

B-5 SMF 事例案の作成

本研究班の作成する SMF 事例が国内外の製薬企業にとって有用なものとなるよう、さらに、アジア地域で活用が促進されるように APAC の枠組みを通じて、アジアの規制当局や業界団体の意見を反映し、最終化すること

とした。

C. 研究結果

本年度の研究結果は、以下のとおり。

C-1 GMP 省令改正案等の解説の周知活動

以下の講演会にて、本研究班の策定した GMP 省令改正案並びに GMP 施行通知の改訂案を紹介した。聴衆の理解を容易にするために、講演では、条文案だけでなく、条文案を作成することに至った背景やコンセプトに加え、実施フロー例や模式図を用いて説明を行った。添付資料 3 として、「第 45 回 2018 年度 GMP 事例研究会」の講演スライドを添付する。

- ・ 「CPHI Japan 2018 原薬国際調達フォーラム」平成 30 年 4 月 19 日
- ・ 「日薬連品質委員会全体会議」平成 30 年 6 月 1 日
- ・ 「第 16 回技術講演会 新製剤技術とエンジニアリングを考える会」平成 30 年 7 月 18 日
- ・ 「関西医薬品協会品質委員会主催 第 1 回品質全体委員会特別講演」平成 30 年 8 月 23 日
- ・ 「第 45 回 2018 年度 GMP 事例研究会」平成 30 年 9 月 10 日・14 日
- ・ 「レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 専門コース 医薬品品質システム構築・導入の実践」平成 30 年 9 月 18 日
- ・ 「日本 PDA 製薬学会 第 9 回富山県 GMP 講演会」平成 30 年 11 月 12 日
- ・ 「平成 30 年度 マスターファイル講習会」平成 30 年 12 月 7 日
- ・ 「平成 30 年度 くすり政策講習会（富

山県）」平成 31 年 2 月 15 日

- ・ 「第 5 回インターフェックス大阪」平成 31 年 2 月 21 日
- ・ 「NPO QA センター創立 15 周年セミナー」平成 31 年 2 月 15 日、3 月 6 日
- ・ 「第 34 回 GMP とバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム（防菌防黴学会）」平成 31 年 3 月 7 日
- ・ 「岐阜県医薬品等製造業講習会」平成 31 年 3 月 22 日

C-2 ワークショップの開催

平成 31 年 3 月 14 日に、富山県にて試行的に「医薬品品質システムの導入、構築及び運用に関するワークショップ」を開催した。

初回としてプログラムを構築した（添付資料 4）。本会は、基礎講義並びにディスカッション（7-8 名の受講生グループで行うディスカッション並びに、講師と受講生で行う全体ディスカッション及び講師解説）から成る 2 部構成とした。さらに、ワークショップ後には、アンケートにより、本会の有益性や今後の改善点及び研究班の活動に求めること等の意見を受講生から募ることとした。

結果、製薬企業より 57 名の出席があり、活発なディスカッションを行うことが出来た（添付資料 5）。基礎講義では、ICH Q10 の解説等を通して、医薬品品質システムを運用することの意義を周知した。また、PQS に不具合が生じた事例を紹介し、各社で同様の事例が発生することの可能性を考察することをきっかけにして活発な議論を誘導した。ワークショップ全体を通して、参加者間の情報共有が促進され、各社が抱える課題がおおよそ似通っていることが明らかとなった。課題を解決するためのプロセスを深く考察するには至

らなかったため、次回の課題としたい。一方、アンケートを解析したところ、グループディスカッション並びに講師と受講生で行う全体ディスカッションが非常に有益であったとの結果であった。上級経営陣への教育訓練や、小規模医薬品製造業者における PQS の運用方法など、多くの課題も明確となった。アンケート結果をさらに詳細に解析し、今後の研究班の成果物の作成に活用したい。

C-3 医薬品製造業者における、PQS の導入における課題の抽出と課題解決策の検討

・アンケートによる課題抽出

本年度は、医薬品製造業者における、PQS の導入に係る課題抽出のための設問を作成し、アンケート内容を最終化した（添付資料6）。

本アンケートは、当研究班が平成26年度に実施した、PQSに関する国内製造所における取り組み状況や導入にあたっての課題等を情報収集するために行ったアンケート⁶を基に作成した。

アンケートの構成は、Part 1を回答者の職務や製造所の規模等の、回答者及び企業の背景情報に関する設問とし、Part 2をPQSの導入状況や課題に関する設問とした。Part2ではさらに、医薬品製造所の抱える課題の他、本研究班が過去に作成した品質マニュアルや品質マネジメントレビュー手順書等の手順書事例⁸の活用状況や、今後本研究班が作成する手順書事例に対する要望に関する回答も求めるものとした。アンケートの対象は「医薬品製造所」とし、製造所単位で回答する形式とした。また、課題の抽出を容易にするために、回答方法は自由記載形式ではなく、主に

選択形式とすることとした。

・PQS の導入にあたっての課題に関する情報収集

企業に属する研究協力者より、各医薬品製造業者における PQS の導入状況や導入にあたっての課題について情報提供を受けた。その結果、PQS を導入することの意義について現場の理解を得るのが困難、どのような教育をすべきであるか、知識管理の実践方法が難しいといった課題があることが説明された。また、過去の省令改正の際には、各企業は具体的な対応方法が分からない中、業界団体から提供された手順書例などを基に自社の手順書を作成したことで対応が可能となったといった経験が紹介された。

C-4 PQS の調査におけるチェックポイントの検討

欧米の GMP 調査当局の調査を受けたことのある企業に属する研究協力者より、欧米当局の PQS の調査方法や視点について情報提供を受けた。その結果、欧米調査当局の GMP 調査では、上級経営陣を含む組織図等を提供するものの、品質方針や品質目標及びマネジメントレビューといった事項に直結した質問は基本的に行われなかったといった状況が説明された。

C-5 SMF 事例案の作成

研究班で作成した SMF 事例案を踏まえて、アジアの規制当局や業界団体の意見を反映し最終化した SMF 事例を独立行政法人医薬品医療機器総合機構の HP（<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>）に

掲載するとともに、複数の講演会で活用の促進について紹介した（添付資料 7）。

D. 考察

D-1 GMP 省令改正案等の解説の周知活動

本研究班が厚生労働省に提出した GMP 省令改正案を基にして、現在厚生労働省にて改正 GMP 省令の検討が進められている（平成 30 年 3 月時点）。今後は、講演活動を通じて、厚生労働省が公表する改正 GMP 省令に関する、実践的な解説や不備事例の紹介に関する活動を継続して行う必要がある。

D-2 ワークショップの開催

本年度は、医薬品製造所における PQS のスムーズな導入のために、PQS の課題解決をテーマとしたディスカッション形式のワークショップを試行的に富山県で開催した。今後は、国内各地に展開し同様のワークショップを行うこととする。

D-3 医薬品製造業者における、PQS の導入における課題の抽出と課題解決策の検討

本年度は、医薬品製造業者における、PQS の導入における課題抽出のための設問を含めたアンケート文面を作成した。このアンケートは平成 31 年 3 月末に国内の製造業者に配布する予定としている。来年度は、アンケート結果を解析し、その課題解決のための小規模医薬品製造業者の参考資料の開発等を検討する必要がある。

D-4 PQS の調査におけるチェックポイントの検討

本年度は、欧米 GMP 調査当局の調査を受

けたことのある企業に属する研究協力者より、欧米 GMP 当局の PQS に係る調査方法や視点について情報提供を受けた。その結果、欧米 GMP 調査当局の GMP 調査では、品質方針や品質目標及びマネジメントレビューといった事項に直結した質問は基本的に行われなかったといった状況が説明された。

一方、国内 GMP 調査当局は改正 GMP 省令の施行後は、医薬品製造業者の実施する PQS について GMP 適合状況を適切に調査し評価する必要がある。そのため来年度は、国内 GMP 調査当局の意見も取り入れながら、PQS に関する調査事項を整理・平準化し、国内 GMP 調査当局にとって参考となる「調査における PQS のチェックポイント」を作成し、国内 GMP 調査員の教育活動を実施することを予定している。

D-5 SMF 事例案の作成

本年度は、SMF 事例を最終化し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の HP で公開するとともに複数の講演会で紹介した。来年度以降、継続して本 SMF 事例の活用を講演会等で周知する必要がある。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

なし

添付資料

1. 本研究班が厚生労働省に提出した GMP 施行通知の改訂案（平成 30 年 4 月 4 日時点）
2. ワークショップの事前アンケート

- | | | |
|--|---|----|
| 3. 講演会資料（第 45 回 2018 年度 GMP 事例研究会） | 6. ICHQ10ガイドライン 医薬品品質システムに関するアンケート（案）（平成31年3月14日時点） | |
| 4. ワークショップのプログラム資料 | | |
| 5. ワークショップの案内資料（改正GMP省令の要求事項となる医薬品品質システムの導入、構築及び運用に関するワークショップ） | 7. SMF 事例（日本語版、英語版） | 以上 |

¹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(平成 16 年 12 月 24 日 厚生労働省令第 179 号)

²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 薬食審査発 0219 第 1 号 薬食監麻発 0219 第 1 号)

³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（平成 25 年 8 月 30 日 薬食監麻発第 0830 第 1 号）

⁴薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について（平成 17 年 3 月 30 日 薬食監麻発第 0330001 号）

⁵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整合化に関する研究 平成 29 年度報告書（H29-医薬-指定-004 研究代表者 櫻井信豪）

⁶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整合化に関する研究 平成 26 年度報告書（H26-地球規模-A-指定-004 研究代表者 櫻井信豪）

⁷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整合化に関する研究 平成 27 年度報告書（H26-地球規模-A-指定-004 研究代表者 櫻井信豪）

⁸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整合化に関する研究 平成 28 年度報告書（H26-地球規模-A-指定-004 研究代表者 櫻井信豪）